

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JP99/05705
09 480 7599
15.10.99

REC'D 03 DEC 1999

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年10月16日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第295488号

出願人

Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

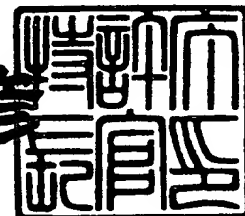
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年11月19日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-3079379

【書類名】 特許願

【整理番号】 A98195

【提出日】 平成10年10月16日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D223/16

【発明の名称】 含窒素縮合複素環誘導体、その製造法および用途

【請求項の数】 19

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県伊丹市山田3丁目3番8号

 【氏名】 石原 雄二

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市東灘区御影中町4丁目1番31-104号

 【氏名】 藤澤 幸夫

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市灘区篠原台6番地の2

 【氏名】 古山 直樹

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府茨木市大正町1丁目1-210

 【氏名】 石地 雄二

【特許出願人】

 【識別番号】 000002934

 【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

 【代表者】 武田 國男

【代理人】

 【識別番号】 100073955

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

 【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

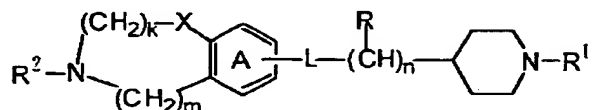
【書類名】明細書

【発明の名称】含窒素縮合複素環誘導体、その製造法および用途

【特許請求の範囲】

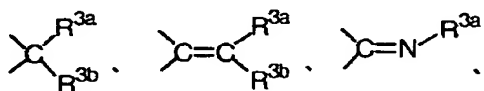
【請求項 1】式

【化 1】



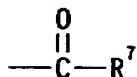
〔式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、-L-は-O-、-NR^{3a}-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂NR^{3a}-、-SO₂NHCONR^{3a}-、-SO₂NHC(=NH)NR^{3a}-、-C(=S)-、

【化 2】



または-CONR^{3a}-（ここで、R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を示す。）を示し、nは1ないし6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて異なってもよく、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または、式

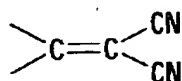
【化 3】



（式中、R⁷は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）で表される基を示し、R²は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは結合手、O、S、SO、SO₂またはNR⁴（ここで、R⁴は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、1 < k + m < 5である。〕で表される化合物またはその塩。

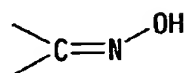
【請求項 2】 $-L-$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHOH-$ 、

【化 4】



または

【化 5】



である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 X が結合手で $k=m=2$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】 X が結合手で $k=3$ 、 $m=1$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】 X が O、 $k=2$ 、 $m=1$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】 R が水素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】 n が 2 ないし 4 の整数である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】 R^1 が置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】 R^2 が置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基である請求項 1 記載の化合物。

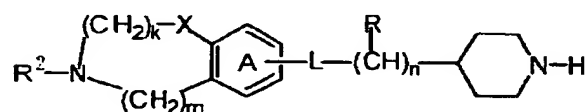
【請求項 10】 R が水素原子、 n が 2 ないし 4 の整数、および R^1 および R^2 が置換基を有していてもよいベンジル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】 (i) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-[1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、(ii) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、(iii) 1-(4-ピリジル)-5-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロインドール、(iv) 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラ

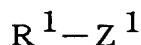
ヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン オキシム、(v) 2-[1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピリデン]マロノニトリル、(vi) 3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、(vii) 7-[[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、(viii) 7-[[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、もしくは (ix) 7-[[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンまたはそれらの塩。

【請求項 12】 式

【化 6】



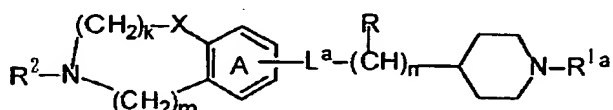
〔式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と、式



〔式中、 Z^1 は脱離基を示し、 R^1 は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項 1 記載の化合物の製造法。

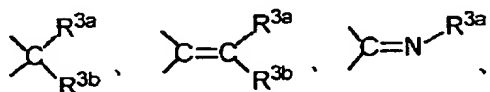
【請求項 13】 式

【化 7】



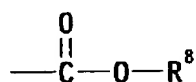
〔式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $-L^a-$ は $-NR^{3a}-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{3a}-$ 、 $-SO_2NHC$
 $ONR^{3a}-$ 、 $-SO_2NHC(=NH)NR^{3a}-$ 、 $-C(=S)-$ 、

【化 8】



または $-CONR^{3a}-$ （ここで、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。）を示し、 n は1ないし6の整数を示し、 R は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 n の繰り返しにおいて異なってもよく、 R^{1a} は水素原子または、式

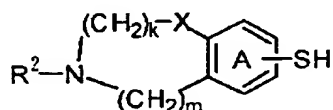
【化 9】



（式中、 R^8 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）で表される基を示し、 R^2 は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 X は結合手、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または NR^4 （ここで、 R^4 は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を示し、 k および m はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k+m < 5$ である。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項 14】 式

【化 10】



〔式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 X は結合、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または NR^4 （ここで

、 R^4 は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)を示し、 k および m はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k+m < 5$ である。]で表される化合物またはその塩。

【請求項15】請求項1記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項16】請求項1記載の化合物を含有してなる熱産生促進剤。

【請求項17】抗肥満剤である請求項16記載の熱産生促進剤。

【請求項18】脂肪分解促進剤である請求項16記載の熱産生促進剤。

【請求項19】肥満に基づく疾患の予防・治療剤である請求項16記載の熱産生促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、より詳しくは熱産生促進作用等の優れた医薬作用を有する新規な含窒素縮合複素環誘導体、およびそれを含有してなる肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

肥満症の治療薬としては、例えばマジンドール等の中枢性食欲抑制剤が使用されている。しかし、中枢性食欲抑制剤は依存性等の中枢性副作用や、悪心、嘔吐等の消化器系副作用等を有しており、そのために高度に肥満した患者のみに適用が限定されている。

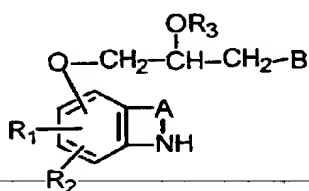
一方、 $\beta 3$ アドレナリン受容体アゴニストが、末梢に作用点を有する抗肥満薬として提案されている (Nature vol. 309, p.163-165 (1984); J. Med. Chem., vol. 35, p. 3081-3084 (1992) 等)。しかしながら、肥満者の相当数に、 $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子の変異が存在することが報告されている (New Engl. J. Med., vol. 333, p. 343-347 (1995); Lancet, vol. 346, p. 1433-1434 (1995); Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 215, p. 555-560 (1995)))。

また、特開昭55-162783、特表平8-505145、特開平8-18

8564、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J.Med.Chem.), 40, 2085-2101 (1997)、特表平7-500341、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J.Med.Chem.), 35, 4344-4361 (1992)、特表平10-502939には種々の含窒素縮合複素環誘導体が提案されている。しかしながら、肥満および肥満と合併しておこる疾患の予防・治療剤としての作用、脂肪分解促進剤としての作用、熱産生促進剤としての作用については、何ら示唆も開示もされていない。

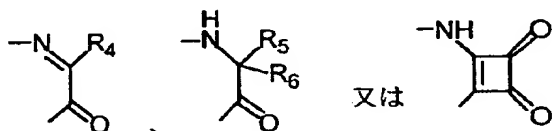
具体的には、特開昭55-162783には、式

【化11】



【式中、 R_1 及び R_2 は同一又は異なっていてよく、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は一緒にアルキレン基を表し、 R_3 は水素又はアシル基を表し、Aは式：

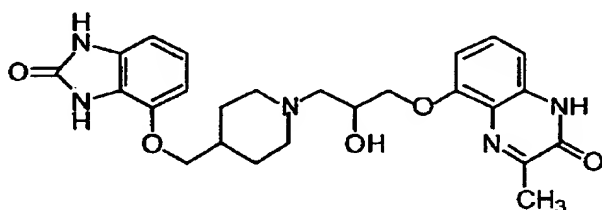
【化12】



(式中、 R_4 は水素又は低級アルキル基を表し、このアルキル基は場合により水酸基、ハロゲン、フェニル基又はアルキルチオ基で置換されていてよく、 R_5 及び R_6 はそれぞれ低級アルキル基を表し、同一又は異なっていてよい。)の構造要素を表し、Bは場合によりフェニル基、フェノキシ基又はこの両方の基を有するアルキルアミノ基を表し、そのフェニル基及びフェノキシ基はハロゲン、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルキルチオ基、アシルアミノ基、アミノカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、フェノキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基又はハロゲノアルキル基で1個以上置換されていてよく、或いはBはアリールオ

キシメチルピペリジン基又はヘテロアリールオキシメチルピペリジン基を表し、これらの基は場合によりハロゲン、水酸基又は場合により水酸基若しくはカルボキシアミド基を有する低級アルキル基、又は低級アルコキシ基、低級アシル基、アミノ基、カルボキシアミド基、低級アルキルカルボニルアミド基又は低級アルキルスルホニルアミノ基で1個以上置換されていてよい。] のアミノプロパノール誘導体またはその塩が、血管拡張作用およびβ受容体遮断作用を有するとして記載されている。具体的化合物の中に下式の化合物が記載されている。

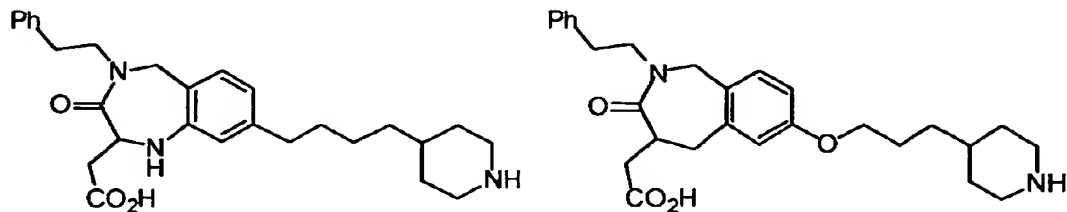
【化 1 3】



【0003】

特表平 8-505145 には、グリコプロテイン II b / III a 拮抗作用および血小板凝集阻害作用を有するとして、下式の化合物が具体例の 1 つとして記載されている。

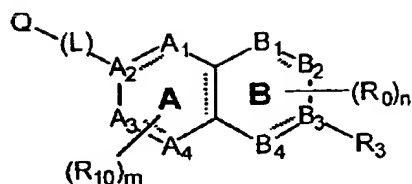
【化 1 4】



【0004】

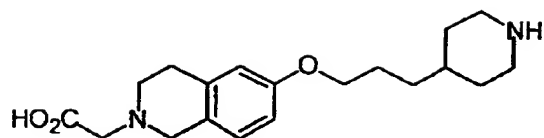
特開平 8-188564 には、式

【化 15】



〔式中、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 は独立に炭素、酸素、硫黄および窒素から選択されるが、但し、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 の中の少なくとも2個は炭素であるものとする。 R_3 は酸性基である。 n は2から6までの数である。 R_0 は一致または相違し、独立に水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルバミル、カルボキシ、アシル、シアノ、ハロ、ニトロ、スルホ、 $=O$ および $=S$ から選択されるが、但し、もし、 R_0 が $=O$ または $=S$ であれば、 B_1 、 B_2 、 B_3 および B_4 の中の1個のみが窒素でありうるものとする。 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は独立に炭素、酸素、硫黄および窒素から選択されるが、但し、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 の中の少なくとも2個は炭素であるものとする。 m は2から6までの数である。 R_{10} は一致または相違し、独立に水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、カルボキシ、アシル、シアノ、ハロ、ニトロ、スルホ、 $=O$ および $=S$ から選択されるが、但し、 R_{10} の1個のみが $=O$ または $=S$ でありうるものとする。結合基 $-(L)-$ は、結合または炭素、酸素、硫黄および窒素から構成される群から選択される1から10原子の2価の置換または非置換鎖である。 Q は塩基性基を含む有機基である。〕で示される縮合した6員環2個、 A および B 、から形成される骨格を持つ双環化合物がグリコプロテインⅡⅡb／ⅡⅡⅠa拮抗作用および血小板凝集阻害作用を有するとして記載されている。具体的化合物の1つとして下式の化合物が記載されている。

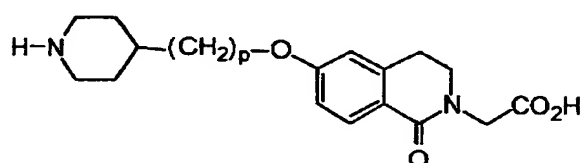
【化 16】



【0005】

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 40, 2085-2101 (1997)には、式

【化 17】



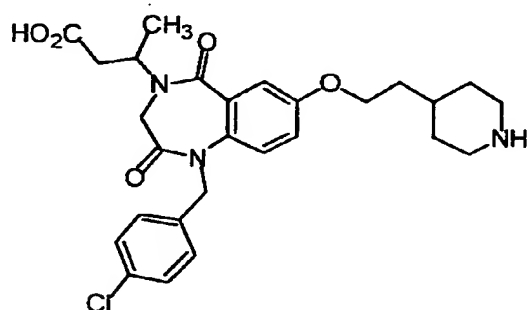
〔式中、 $p = 1 \sim 4$ を示す。〕で表される化合物が、グリコプロテイン II b / III a

拮抗作用および血小板凝集阻害作用を有するとして記載されている。

特表平 7-500341 には、例えば、下式で表される化合物等がグリコプロテイン II b / III a

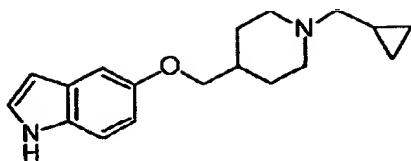
拮抗作用および血小板凝集阻害作用を有するとして記載されている。

【化 18】



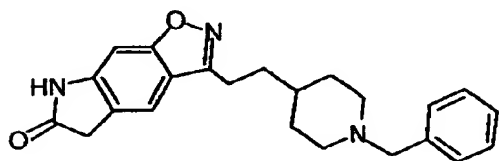
ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 35, 4344-4361 (1992)には、下式で表される化合物がシグマ受容体結合作用および抗精神作用を有するとして記載されている。

【化 19】



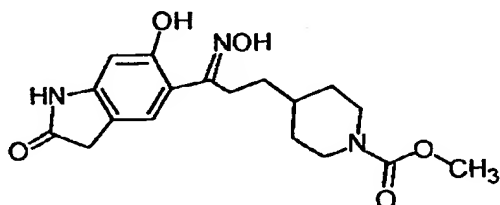
特表平 10-502939 には、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有するとして下式の化合物が、

【化 20】



そしてその合成中間体として、下式の化合物が記載されている。

【化 21】



【0006】

【発明が解決しようとする課題】

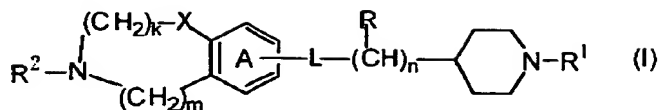
抗肥満作用を有することが知られている公知の化合物に比べて、中枢性副作用が少なく、汎用性の高い、肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療剤に有用な新規化合物を提供する。

【0007】

【課題を解決するための手段】

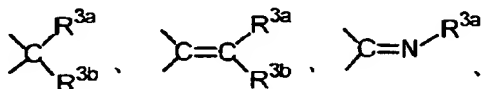
本発明者らは、中枢性副作用がない新しい熱産生促進剤、抗肥満剤の探索研究を進め、鋭意検討した結果、縮合複素環に特定の化学構造を有する「-L-」を介して特定の側鎖が結合する新規な、式

【化 2 2】



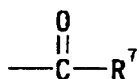
〔式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、-L-は-O-、-NR^{3a}-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂NR^{3a}-、-SO₂NHCONR^{3a}-、-SO₂NHC(=NH)NR^{3a}-、-C(=S)-、

【化 2 3】



または-CONR^{3a}-（ここで、R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を示す。）を示し、nは1乃至6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて異なってもよく、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または、式

【化 2 4】



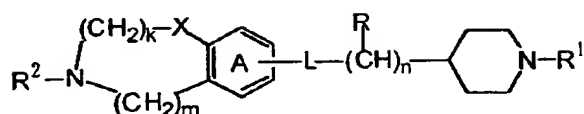
（式中、R⁷は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）で表される基を示し、R²は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは結合手、O、S、SO、SO₂またはNR⁴（ここで、R⁴は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0乃至5の整数を示し、1 < k + m < 5である。〕で表される含窒素縮合複素環誘導体（以下、化合物（I）と略称することもある）またはその塩を初めて合成し、この化合物がその特異な化学構造に基づいて、予想外にも優れた熱産生促進作用、脂肪分解促進作用、脂肪細胞内cAMP濃度上昇作用、肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療作用等の医薬品としての優れた性質を有していることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

【0008】

すなわち、本発明は、

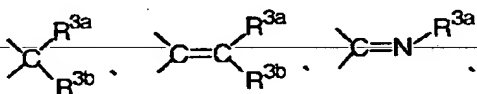
(1) 式

【化25】



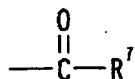
〔式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、-L-は-O-、-NR^{3a}-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂NR^{3a}-、-SO₂NHCONR^{3a}-、-SO₂NHC(=NH)NR^{3a}-、-C(=S)-、

【化26】



または-CONR^{3a}- (ここで、R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を示す。)を示し、nは1ないし6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて異なってもよく、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または、式

【化27】

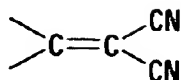


(式中、R⁷は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表される基を示し、R²は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは結合手、O、S、SO、SO₂またはNR⁴ (ここで、R⁴は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、1 < k + m < 5である。〕で表される化合物またはその塩、

(2) -L-が、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CH₂-、-CHO

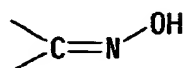
H-

【化 28】



または

【化 29】



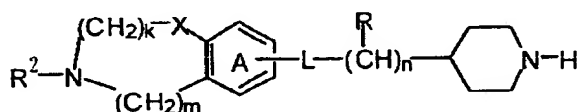
である前記 (1) 記載の化合物、

- (3) Xが結合手で $k=m=2$ である前記 (1) 記載の化合物、
- (4) Xが結合手で $k=3$ 、 $m=1$ である前記 (1) 記載の化合物、
- (5) XがO、 $k=2$ 、 $m=1$ である前記 (1) 記載の化合物、
- (6) Rが水素原子である前記 (1) 記載の化合物、
- (7) nが2ないし4の整数である前記 (1) 記載の化合物、
- (8) R^1 が置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基である前記 (1) 記載の化合物、
- (9) R^2 が置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基である前記 (1) 記載の化合物、
- (10) Rが水素原子、nが2ないし4の整数、および R^1 および R^2 が置換基を有していてもよいベンジル基である前記 (1) 記載の化合物、
- (11) (i) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-[1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、(ii) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、(iii) 1-(4-ピリジル)-5-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロインドール、(iv) 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン オキシム、(v) 2-[1

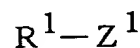
-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピリデン]マロノニトリル、(vi) 3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、(vii) 7-[[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、(viii) 7-[[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、もしくは (ix) 7-[[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンまたはそれらの塩、

(12) 式

【化30】



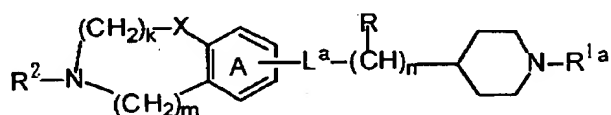
〔式中、各記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と、式



〔式中、 Z^1 は脱離基を示し、 R^1 は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする前記(1)記載の化合物の製造法、

(13) 式

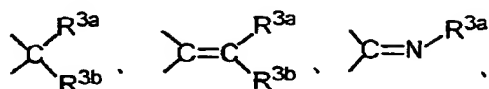
【化31】



〔式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $-L^a-$ は

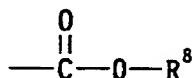
$-\text{NR}^{3a}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{3a}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}$
 $\text{ONR}^{3a}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC} (= \text{NH}) \text{NR}^{3a}-$ 、 $-\text{C} (= \text{S}) -$ 、

【化32】



または $-\text{CONR}^{3a}-$ （ここで、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。）を示し、 n は1ないし6の整数を示し、 R は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 n の繰返しにおいて異なってもよく、 R^{1a} は水素原子または、式

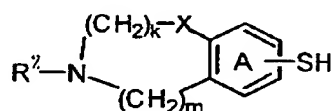
【化33】



（式中、 R^8 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）で表される基を示し、 R^2 は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 X は結合手、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または NR^4 （ここで、 R^4 は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を示し、 k および m はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ である。）で表される化合物またはその塩、

(14) 式

【化34】



〔式中、 A 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 X は結合、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または NR^4 （ここで、 R^4 は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を示し、 k および m はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 <$

$k+m < 5$ である。] で表される化合物またはその塩、

- (15) 前記(1)記載の化合物を含有してなる医薬組成物、
- (16) 前記(1)記載の化合物を含有してなる熱産生促進剤、
- (17) 抗肥満剤である前記(16)記載の熱産生促進剤、
- (18) 脂肪分解促進剤である前記(16)記載の熱産生促進剤、
- (19) 肥満に基づく疾患の予防・治療剤である前記(16)記載の熱産生促進剤等に関する。

【0009】

前記式中、A環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(ii) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル等）、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(vii) アミノ基、(viii) モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、(ix) ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、(x) 例えば1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個有していてもよい5乃至7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(xi) 低級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xii) アミノカルボニルオキシ基、(xiii) モノー低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基（例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ等のモノ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルオキシ基等）、(xiv) ジー低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基（例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルオキシ基等）、(xv) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等の C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基等）、(xvi) 低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エ

トキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル基等)、(xvii)カルボキシル基、(xviii)低級アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等の C_{1-6} アルキルカルボニル基等)、(xix)カルバモイル基、(xx)モノ低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル等のモノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基等)、(xxi)ジ低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等のジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基等)、(xxii)低級アルキルチオカルボニル基(例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル等の C_{1-6} アルキルチオカルボニル基)、(xxiii)チオカルバモイル基、(xxiv)モノ低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノ C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基等)、(xxv)ジ低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジ C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基等)、(xxvi)フェニル基〔該(xxvi)フェニル基は、更に、例えば、低級アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等)、低級アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ等)、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロル等)、ヒドロキシ、アミノ、モノ低級アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ C_{1-6} アルキルアミノ等)、ジ低級アルキルアミノ(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ C_{1-6} アルキルアミノ等)、ニトロ、低級アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等の C_{1-6} アルキルカルボニル等)等から選ばれた1乃至4個の置換基を有していてもよい。〕等が用いられる。

【0010】

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1

乃至3個のハロゲン（例えば、フルオロ、クロル等）を有していてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）等が用いられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が用いられる。

【0011】

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1乃至3個のハロゲン（例えば、フルオロ、クロル等）を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）等が用いられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、n-ブトキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が用いられる。

【0012】

「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」として好ましくは、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル等）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）

、ニトロ基等が用いられる。

A環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」としてはベンゼン環が好ましく用いられる。

【0013】

R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、炭化水素化合物から水素原子を1個除いた基を示し、その例としては、例えば以下のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラールキル基、これらの組み合わせからなる基等が用いられる。

(1) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、

(2) アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等）、

(3) アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニル等の C_{2-6} アルキニル基等）、

(4) シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の単環式 C_{3-6} シクロアルキル基等）、

(5) 架橋環式低級飽和炭化水素基（例えば、ビスクロ〔3.2.1〕オクトー2-イル、ビスクロ〔3.3.1〕ノン-2-イル、アダマンタン-1-イル等の架橋環式 C_{8-14} 飽和炭化水素基）、

(6) アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリル等の C_{6-14} アリール基等、好ましくはフェニル基等）、

(7) アラールキル基（例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル等のフェニル- C_{1-10} アルキル基；例えば、 α -ナフチルメチル等のナフチル- C_{1-6} アルキル基；例えばジフェニルメチル、ジフェニルエチル等のジフェニル- C_{1-3} アルキル基等）

(8) アリール-アルケニル基（例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-

2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニル等のフェニル- C_{2-12} アルケニル基等の C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルケニル基等)、

(9) アリール- C_{2-12} アルキニル基 (例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニル等のフェニル- C_{2-12} アルキニル基等の C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルキニル基等)、

(10) シクロアルキル-低級アルキル基 (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル等の C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基)、

(11) アリール-アリール- C_{1-10} アルキル基 (例えばビフェニルメチル、ビフェニルエチル等)。

【0014】

R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものとしては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{7-16} アラルキル基等が用いられ、さらに好ましくは、 C_{7-16} アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル等のフェニル- C_{1-10} アルキル基等) 等が用いられる。

【0015】

R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、(i) ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロル等)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソ

プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等) (vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ等)、(viii) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、トリフルオロメチルチオ等)、(ix) アミノ基、(x) モノ-低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基等)、(xi) ジ-低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C₁₋₆アルキルアミノ基等)、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個有していてもよい5乃至7員環状アミノ基 (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等)、(xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基等)、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等のC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基等)、(xv) 低級アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基等)、(xvi) カルボキシル基、(xvii) 低級アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等のC₁₋₆アルキル-カルボニル基等)、(xviii) カルバモイル基、(xix) モノ-低級アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基等)、(xx) ジ-低級アルキル-カルバモイル基 (例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基等)、(xxi) 低級アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル基等)、(xxii) 低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基 (例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニル (ジメチル

) メチル、エトキシカルボニル (ジメチル) メチル、tert-ブトキシカルボニル (ジメチル) メチル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル基等)、
 (xxiii) カルボキシル-低級アルキル基 (例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチル、カルボキシル (ジメチル) メチル等のカルボキシル- C_{1-6} アルキル基等)、
 (xxiv) 置換基を有していてもよい複素環基、(xxv) C_{6-14} アリール基 (例えば、フェニル、ナフチル等)、(xxvi) C_{7-16} アラルキル基 (例えば、ベンジル等)、
 (xxvii) 置換基を有していてもよいウレイド基 (例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウレイド、3-フェニルウレイド、3-(4-フルオロフェニル)ウレイド、3-(2-メチルフェニル)ウレイド、3-(4-メトキシフェニル)ウレイド、3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド、3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-(1-ナフチル)ウレイド、3-(2-ピフェニル)ウレイド等)、
 (xxviii) 置換基を有していてもよいチオウレイド基 (例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレイド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-(4-フルオロフェニル)チオウレイド、3-(4-メチルフェニル)チオウレイド、3-(4-メトキシフェニル)チオウレイド、3-(2,4-ジクロロフェニル)チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナフチル)チオウレイド等)、
 (xxix) 置換基を有していてもよいアミジノ基 (例えば、アミジノ、 N^1 -メチルアミジノ、 N^1 -エチルアミジノ、 N^1 -フェニルアミジノ、 N^1, N^1 -ジメチルアミジノ、 N^1, N^2 -ジメチルアミジノ、 N^1 -メチル- N^1 -エチルアミジノ、 N^1, N^1 -ジエチルアミジノ、 N^1 -メチル- N^1 -フェニルアミジノ、 N^1, N^1 -ジ(4-ニトロフェニル)アミジノ等)、
 (xxx) 置換基を有していてもよいグアニジノ基 (例えば、グアニジノ、3-メチルグアニジノ、3,3-ジメチルグアニジノ、3,3-ジエチルグアニジノ等)、
 (xxxi) 置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基 (例えば、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、(4-メチルピペリジノ)カルボニル、(4-フェニルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルピペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、(4-メチルピペラジノ)カルボニル、(4-フェニルピペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジノ]カルボニル、(4-ベンジルピペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル

ル等)、(xxxii) 置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基(例えば、アミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカルボニル等)、(xxxiii) 置換基を有していてもよいアミノスルホニル基(例えば、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等)、(xxxiv) 置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ基(例えば、フェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2,5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノ等)、(xxxv) スルホ基、(xxxvi) スルフィノ基、(xxxvii) スルフェノ基、(xxxviii) C_{1-6} アルキルスルホ基(例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホ等)、(xxxix) C_{1-6} アルキルスルフィノ基(例えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノ等)、(xxxx) C_{1-6} アルキルスルフェノ基(例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノ等)、(xxxxi) ホスホノ基、(xxxxii) ジ C_{1-6} アルコキシホスホリル基(例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル等)、(xxxxiii) 低級アルコキシカルボニル-低級アルコキシ基(例えば、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ、メトキシカルボニルエトキシ、メトキシカルボニル(ジメチル)メトキシ、エトキシカルボニル(ジメチル)メトキシ、tert-ブトキシカルボニル(ジメチル)メトキシ等の C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ等)、(xxxxiv) カルボキシル-低級アルコキシ基(例えば、カルボキシルメトキシ、カルボキシルエトキシ、カルボキシル(ジメチル)メトキシ等のカルボキシル- C_{1-6} アルコキシ基等)、(xxxxv) 低級アルキルチオカルボニル基(例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル等の C_{1-6} アルキルチオカルボニル基)、(xxxxvi) チオカルバモイル基、(xxxxvii) モノ-低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基等)、(xxxxviii) ジ-低級アルキル-

チオカルバモイル基（例えば、ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基等）等から選ばれた 1 乃至 5 個（好ましくは 1 乃至 3 個）が用いられる。

【0016】

前記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子 1 乃至 6 個（好ましくは 1 乃至 4 個）を含む 5 乃至 14 員環（単環式または 2 乃至 4 環式）複素環から水素原子を 1 個除去してできる基等が用いられる。

単環式複素環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、オキサジアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアジアゾール、オキサチアジアゾール、イソオキサゾール、イミダゾリン、トリアジン、テトラゾール等の単環式複素環から水素原子を 1 個除去してできる基等が用いられる。

2 環式複素環基としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアジン、イミダゾピリジン等の 2 環式複素環から水素原子を 1 個除去してできる基等が用いられる。

3 環式または 4 環式等の多環式複素環基としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イ

ソインドロベンズアゼピン等の多環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

該「複素環基」としては、単環式複素環または2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が好ましい。

【0017】

「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば (i) ハロゲン (例えば、フルオロ、クロル等)、(ii) ニトロ、(iii) シアノ、(iv) オキシ、(v) ヒドロキシ、(vi) 低級アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル等の C_{1-6} アルキル等) (vii) 低級アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ等)、(viii) 低級アルキルチオ (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等の C_{1-6} アルキルチオ等)、(ix) アミノ、(x) モノ-低級アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- C_{1-6} アルキルアミノ等)、(xi) ジ-低級アルキルアミノ (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ等)、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個有していてもよい5乃至7員環状アミノ (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等)、(xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ等)、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等の C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ等)、(xv) 低級アルコキシ-カルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシ-カルボニル等)、(xvi) カルボキシル、(xvii) 低級アルキル-カルボニル (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル等)、(xviii) カルバモイル、(xix) モノ-低級アルキルカルバモイル (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル等)、(xx) ジ-低級アルキ

ルカルバモイル（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル等）、(xxi) 低級アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル等）、(xxii) 低級アルキルチオカルボニル基（例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル等のC₁₋₆アルキルチオカルボニル基）、(xxiii) チオカルバモイル基、(xxiv) モノ低級アルキルチオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基等）、(xxv) ジ低級アルキルチオカルバモイル基（例えば、ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基等）等から選ばれた1乃至5個が用いられる。

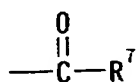
【0018】

R¹およびR²で示される「置換基を有してもよい炭化水素基」の「置換基」として好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アミノ基、5乃至7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル基、カルボキシル-C₁₋₆アルキル基、置換基を有してもよいアミジノ基（好ましくは、N¹-メチルアミジノ等）、置換基（好ましくはC₁₋₆アルキル等）を有してもよい複素環基（好ましくはイミダゾリニル基）、フェニルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシル-C₁₋₆アルコキシ基等が用いられる。

【0019】

R¹として式

【化35】



[式中、 R^7 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される基が用いられるとき、 R^7 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」および「置換基」としては、それぞれ上記 R^1 で表される「炭化水素基」および「置換基」と同様のものが用いられる。 R^7 としては低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル等の C_{1-6} アルキル基等）等が好ましく用いられる。

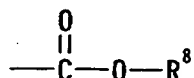
【0020】

R^1 として好ましくは、それぞれ、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシおよび置換基（好ましくは C_{1-6} アルキル等）を有していてもよいイミダゾリニル等から選ばれる置換基を1乃至5個有していてもよいベンジルまたはフェニルエチル基、ハロゲンおよび C_{1-6} アルコキシカルボニル等から選ばれる置換基を1乃至5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基等が用いられる。

【0021】

R^{1a} として式

【化36】



[式中、 R^8 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される基が用いられるとき、 R^8 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」および「置換基」としては、それぞれ上記 R^1 で表される「炭化水素基」および「置換基」と同様のものが用いられる。

【0022】

R^2 で示される「アシル基」としては、例えば、式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=S)-R^5$ 、 $-SO_2-R^5$ 、 $-SO-R^5$ 、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、 $-(C=S)NR^5R^6$ 、 $-(C=O)O-R^5$ または $-(C=S)O-R^5$ [式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ同一または異なって、(i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基または (iii) 置換基を有していてもよい複素環基を示すか

、 R^5 と R^6 は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素環基を形成してもよい。] で表されるアシル基等が用いられる。

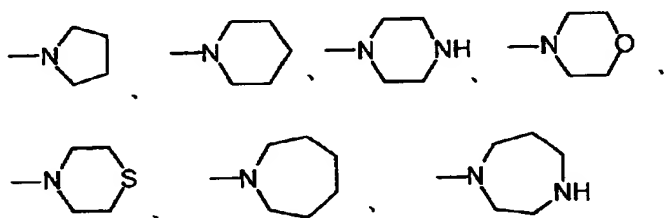
このうち好ましくは、 $-(C=O)-R^5$ 、 $-SO_2-R^5$ 、 $-SO-R^5$ 、 $-(C=O)NR^5R^6$ または $-(C=O)O-R^5$ (R^5 および R^6 は前記と同意義を示す) であり、なかでも $-(C=O)-R^5$ (R^5 は前記と同意義を示す) が特に好ましい。

【0023】

R^5 および R^6 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ用いられる。

R^5 と R^6 とで形成される「置換基を有していてもよい含窒素環基」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子等のヘテロ原子を1乃至3個を含有していてもよい5乃至9員（好ましくは5乃至7員）の含窒素飽和複素環基等が用いられる。より具体的には、例えば、式

【化37】



で表される基等が用いられる。

該「置換基を有していてもよい含窒素環基」の「置換基」としては、前記の「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

【0024】

前記 R^2 で示される「アシル基」として、好ましくは、ホルミル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル等）、5乃至6員複素環カルボニル基（例、ピリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル等）、 C_{6-14} アリールカルボニル基等が用いられる。

ルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等）、 C_{6-10} アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、ナフチルスルホニル等）等が用いられる。

【0025】

R^2 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、 R^1 および R^2 で示される「炭化水素基」の「置換基」として用いられる「複素環基」と同様のものが用いられ、「置換基」としては、該「複素環基」の「置換基」として用いられるものと同様のものが用いられる。

R^2 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」として好ましくは、置換基（例えば、 C_{1-6} アルキル等の低級アルキル）を有していてもよいピリジル基等が用いられる。

【0026】

R^2 として好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基が用いられ、さらに好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、置換基（好ましくは C_{1-6} アルキル等）を有していてもよいイミダゾリニル、およびヒドロキシ等から選ばれる置換基を1乃至5個有していてもよい、ベンジルまたはフェニルエチル基、ハロゲンおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニル等から選ばれる置換基を1乃至5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいピリジル基等が用いられる。

【0027】

Xは結合手、O、S、SO、 SO_2 または NR^4 を示し、ここで、 R^4 は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。 R^4 で示される「アシル基」および「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記の「アシル基」および「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものがそれぞれ用いられる。

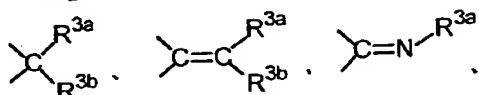
Xとしては、結合手またはOが好ましく用いられ、より好ましくは結合手が用

いられる。

【0028】

-L-は-O-、-NR^{3a}-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂NR^{3a}-、-SO₂NHCONR^{3a}-、-SO₂NHC(=NH)NR^{3a}-、-C(=S)-、

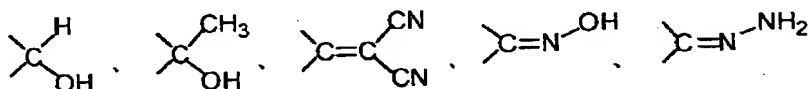
【化38】



または-CONR^{3a}-を示し、R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）またはC₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）を示す。R^{3a}およびR^{3b}としては、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル基（メチル、エチル等）等が好ましく用いられる。

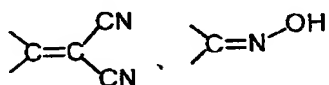
また、-L-としては、-O-、-NHCO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂NH-、-SO₂NHCONH-、-SO₂NHC(=NH)NH-、-CH₂-、

【化39】



-CONH-が好ましく用いられ、より好ましくは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CHOH-、-CH₂-、

【化40】



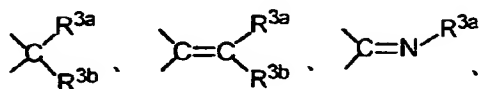
が用いられる。

また、-L-は、置換可能な位置であれば、A環上のどの位置に置換していてもよい。

【0029】

$-L^a-$ は $-NR^{3a}-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{3a}-$ 、 $-SO_2NHCONR^{3a}-$ 、 $-SO_2NHC(=NH)NR^{3a}-$ 、 $-C(=S)-$ 、

【化41】



または $-CONR^{3a}-$ を示し、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基等）または C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロピル基等）を示す。

また、 $-L^a-$ は、置換可能な位置であれば、A環上のどの位置に置換していてもよい。

【0030】

kおよびmはそれぞれ独立して、0乃至5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ である。好ましくは、 $k + m = 4$ であり、より好ましくは、(1) $k = m = 2$ (2) $k = 3$ かつ $m = 1$ (3) $k = 2$ かつ $m = 0$ または (4) $k = 2$ かつ $m = 1$ である。なかでも、(1) $k = m = 2$ または (2) $k = 3$ かつ $m = 1$ が好ましい。

nは1乃至6の整数であり、好ましくは1乃至4、より好ましくは2乃至4である。

【0031】

Rは、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて異なってもよい。

Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

Rとしては、水素原子が好ましい。

【0032】

化合物(I)またはその塩としては、(1) 2-[(2-メチルフェニル)メ

チル]-7-[2-[1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、(2) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、(3) 1-(4-ピリジル)-5-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロインドール、(4) 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン オキシム、(5) 2-[1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピリデン]マロノニトリル、(6) 3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、(7) 7-[[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、(8) 7-[[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、もしくは(9) 7-[[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンまたはそれらの塩が好ましく、なかでも 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-[1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンまたはその塩等が特に好ましい。

【0033】

前記の化合物(I)の塩としては、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。それらの塩としては、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸)との塩、あるいは有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸)との塩が用いられる。

、位置異性体もしくは回轉異性体、またはそれらの混合物であってもよく、これらも本発明の化合物（I）および原料化合物あるいは合成中間体に含まれる。例えば、化合物（I）はラセミ体であってもよく、ラセミ体から分割された光学異性体であってもよい。また、これらは、自体公知の分離方法に従って、単離、精製することができる。

光学異性体は自体公知の手段に準じて製造することができる。具体的には、光学活性な原料化合物あるいは合成中間体を用いるか、または、最終化合物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより、光学異性体を製造することができる。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば分別再結晶法、光学活性カラム法、ジアステレオマー法等を適用することができる。立体異性体、位置異性体、回轉異性体も自体公知の方法を適用することにより製造することができる。

【0036】

以下の各反応は溶媒を用いずに、または必要に応じて適当な溶媒を用いて行うことができる。該溶媒としては反応を妨げない限り、一般に化学反応に用いることができるものであれば何れのものでも用いることができ、例えば炭化水素系溶媒（例えば、ヘキサン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン）、アミド系溶媒（例えばホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等）、ウレア系溶媒（例えば1，3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、スルホキシド系溶媒（例えばジメチルスルホキシド等）、アルコール系溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等）、ニトリル系溶媒（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、ピリジン等の有機溶媒、または水等が用いられる。該溶媒の使用量は、化合物1ミリモルに対して通常約0.5ml乃至約100ml、好ましくは約3ml乃至約30mlである。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、通常約-30℃乃至約180℃程度であり、好ましくは約0℃乃至約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、通常約0.5時間乃至約72時間、好ましくは約1時間乃至約24時間である。反応は、通常常圧で行われるが、必要に応じて約1気圧乃至約100気圧程度の加圧条件下で行ってもよい。

【0037】

以下の各工程で得られる化合物は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等で単離、精製し、次の反応の原料として供されるが、単離あるいは精製することなく反応混合物のまま原料として用いてもよい。

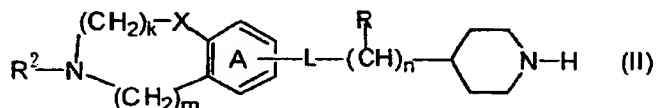
以下の説明において、「縮合反応」は必要に応じて塩基の存在下で行うことができる。該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等の無機塩基やピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられる。該塩基の使用量は、化合物に対して、通常等モル量から過剰量、好ましくは約1モル当量乃至約5倍モル当量である。さらに本反応は、必要に応じて触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは4-ジメチルアミノピリジン等の存在下に反応を促進させてもよい。

以下の各工程の反応において、必要に応じて官能基を常法に従って保護した後に反応を行い、反応後に所望により常法に従って脱保護することができる。保護基導入反応および脱保護反応は、それ自体公知の手段またはそれに準じる手段により行われる。具体的には、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) 記載の方法、例えば脱保護反応としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法等が用いられる。

【0038】

1) 本発明化合物(I)は、式

【化42】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、化合物（I）と略称することもある）またはその塩と、式



[式中、 Z^1 は脱離基を示し、 R^1 は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、化合物（III）と略称することもある）またはその塩との縮合反応により製造することができる。

Z^1 で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子（例えばクロル、ブロム、ヨード等）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、 C_{6-10} アリールスルホニルオキシ基（例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等）等が用いられる。特に、例えばハロゲン原子（例えば、ブロム、ヨード等）等が好ましく用いられる。

【0039】

化合物（II）と化合物（III）の縮合反応の溶媒としては、例えばエタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒が好ましく用いられる。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、好ましくは約0℃乃至約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約1時間乃至約24時間である。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が好ましく用いられる。該塩基の使用量としては、化合物（III）に対して、約1当量乃至約3当量が好ましい。さらに、必要に応じて化合物（III）に対して触媒量のヨウ化化合物（例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等）、あるいは4-ジメチルアミノピリジン等の存在下に本反応を促進させてもよい。

【0040】

原料化合物（III）またはその塩は、それ自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

原料化合物（II）またはその塩は、以下に述べる合成法により製造することができる。

【0041】

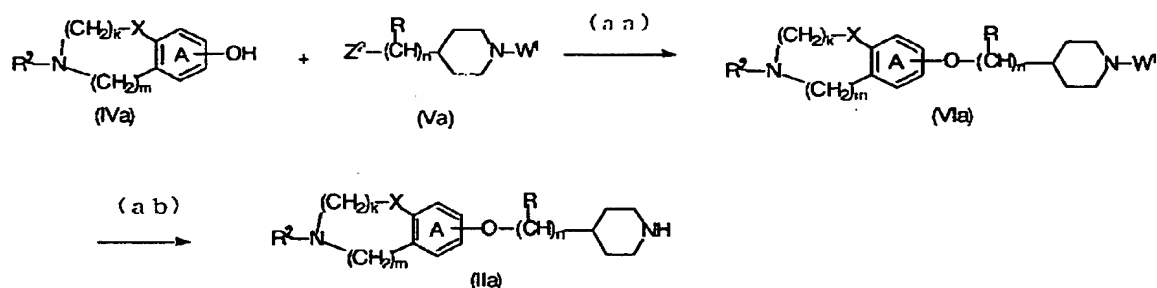
1-1) 原料化合物 (II) のうち、-L- が -O- である化合物 (IIa) またはその塩は、以下の反応式 1-1 により製造することができる。すなわち、

工程 (aa) : 式 (IVa) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (IVa) と略称することもある) と式 (Va) [式中、 Z^2 は脱離基を、 W^1 はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (Va) と略称することもある) の縮合反応、および

工程 (ab) : 式 (VIa) [式中、 W^1 はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (VIa) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (IIa) を製造することができる。

反応式 1-1

【化 4 3】



【0042】

工程 (aa) において、化合物 (IVa) と化合物 (Va) の縮合反応により、化合物 (VIa) を製造することができる。

W^1 は、一般的なアミノ基の保護基を示し、例えば、前記 R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」や「アシル基」を用いることができる。具体的には、例えば、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、エチルカルボニル等)、ベンゾイル基、 C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル

、 t -ブトキシカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル基(例えば、フェノキシカルボニル等)、 C_{7-15} アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニル等)等のアシル基、あるいはトリチル、フタロイル等の炭化水素基等が用いられる。特に、例えば t -ブトキシカルボニル基等がより好ましく用いられる。 W^1 として「置換基を有していてもよい炭化水素基」を用いる場合の「置換基」としては、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等)、 C_{1-6} アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1乃至3個程度が好ましい。

Z^2 で示される脱離基としては、前記「 Z^1 で示される脱離基」と同様のものが用いられる。例えば、ハロゲン原子(例えば、ブロム、ヨード等)等が好ましい。

化合物(IVa)と化合物(Va)の縮合反応は、例えば、化合物(II)と化合物(III)の縮合反応と同様に行うことができる。具体的には、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行うことができる。該塩基の使用量としては、化合物(Va)に対して、約1当量乃至約3当量が好ましい。

化合物(Va)は、それ自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 40, 1779-1788 (1997)、あるいは特開昭58-208289等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0043】

工程(ab)において、化合物(VIa)を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物(IIa)を製造することができる。

本脱保護反応は、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられている方法で行なうことができる。例えば、化合物(VIa)を、鉱酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等)等の酸、または、アルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム)等の塩基の水溶液中、好ましくは約20℃乃至約140℃に保持することにより本脱保護反応を

行うことができる。該酸または塩基の使用量は、化合物(VI a)に対して、通常約1乃至約100当量、好ましくは約1乃至約40当量である。酸または塩基の強さとしては、通常約0.1規定乃至約1.8規定、好ましくは約1規定乃至約1.2規定である。反応時間は、反応温度にもよるが、通常約1時間乃至約48時間程度、好ましくは約2時間乃至約24時間程度である

また、化合物(VI a)は、パラジウム、パラジウム-炭素、ラネー-ニッケル、ラネー-コバルト、酸化白金等を触媒として、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒を用いて、常圧あるいは必要に応じて加圧下に接触還元反応に付すことにより、 W^1 を脱保護することもできる。

また W^1 がt-ブトキシカルボニル基の場合、例えば2,6-ルチジンまたはトリエチルアミンのような芳香族または三級アミンの存在下、例えばトリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート、トリエチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートまたはt-ブチルジメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート等のトリアルキルシリルトリフルオロメタンスルホネート誘導体を用いて、脱保護することができる。溶媒としては、例えばジクロロメタン等の非極性溶媒や、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン性溶媒が好ましい。反応温度は、約-20℃から室温までが好ましい。特に、ジクロロメタン中、約0℃からほぼ室温で、トリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートと2,6-ルチジンを用いる条件が好ましい。

【0044】

また、工程(a a)の原料化合物(IV a)またはその塩は、以下の反応式1-2により製造することができる。すなわち、

工程(a c)：式(VII a) [式中、 W^2 はフェノール性水酸基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物(以下、化合物(VII a)と略称することもある)または式(VII I a) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物(以下、化合物(VII I a)と略称することもある)の還元反応、

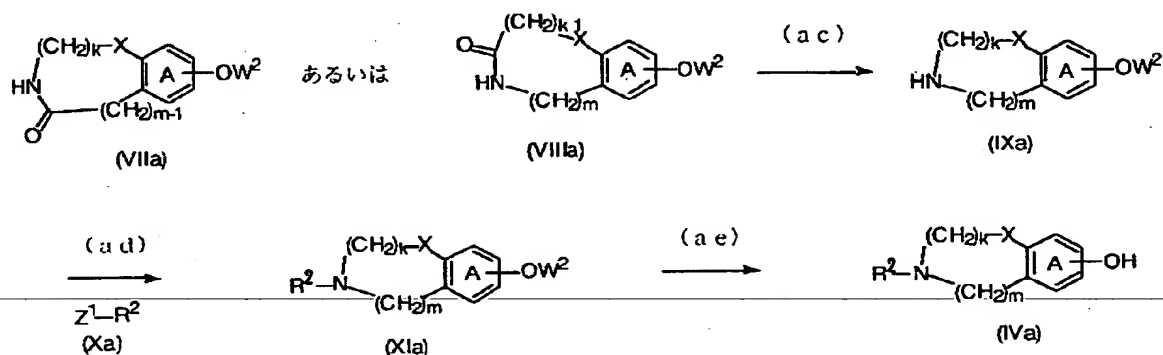
工程(a d)：式(IX a) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物(以下、化合物(IX a)と略称することもある)と式(X a) [式中

、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、化合物 (X a) と略称することもある）の縮合反応、および

工程 (a e) : 式 (X I a) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、化合物 (X I a) と略称することもある）の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I V a) を製造することができる。

反応式 1-2

【化 4 4】



【0045】

工程 (a c) において、化合物 (V I I a) あるいは化合物 (V I I I a) の還元反応により、化合物 (I X a) を製造することができる。

W²で示されるフェノール性水酸基の保護基としては、一般的なフェノール性水酸基の保護基なら何れのものでも用いることができる。具体的には、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) 記載の保護基等が用いられるが、好ましくはメチル基、ベンジル基等が用いられる。

化合物 (V I I a) または化合物 (V I I I a) の還元反応は、例えば適当な還元剤（例えば、水素化リチウムアルミニウム、ジボラン等）を用いて、公知の方法（例えば、オーガニック リアクションズ (Organic Reactions), 6, 469 (1941)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 4, 354-357 (1963)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 86, 3566 (1964)、シンセシス (Synthesis), 752 (1978) 等に記載の方法）あるいはそれに準じた方法で行うことができる。

化合物 (V I I a) あるいは化合物 (V I I I a) は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティー (J. Chem. Soc. (C)) , 183-188 (1969) あるいは米国特許 (US-4,080,449) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0046】

工程 (a d) において、化合物 (I X a) と化合物 (X a) の縮合反応により、化合物 (X I a) を製造することができる。

化合物 (I X a) と化合物 (X a) の縮合反応は、例えば化合物 (I I) と化合物 (I I I) の縮合反応と同様に行うことができる。具体的には、溶媒としては、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒等が好ましく用いられる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が好ましく用いられる。さらに本反応は所望により化合物 (X a) に対して触媒量のヨウ化化合物 (例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等) あるいは 4-ジメチルアミノピリジン等の存在下に反応を促進させてもよい。

【0047】

工程 (a e) において、化合物 (X I a) を脱保護反応に付し、 W^2 を除去することにより、化合物 (I V a) を製造することができる。

脱保護反応は、一般的な脱保護の条件で行うことができるが、例えば、 W^2 がメチル基の場合は、日本化学会誌 (Bull. Chem. Soc. Jpn) , 44, 1986 (1971)、テトラヘドロン (Tetrahedron), 42, 3259 (1986) 等に記載あるいはそれに準じた方法を用いることができる。

【0048】

1-2) 原料化合物 (I I) のうち、 $-L-$ が $-NR^{3a}-$ である化合物 (I I b) またはその塩は、以下の反応式 2-1 により製造することができる。すなわち、

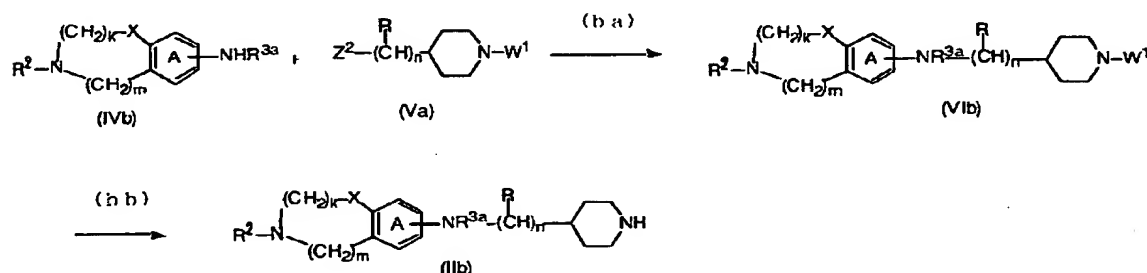
工程 (b a) : 式 (I V b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V b) と略称することもある) と化合物 (V a) の

縮合反応、および

工程 (b b) : 式 (V I b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I b) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I b) を製造することができる。

反応式 2-1

【化 4 5】



【0049】

工程 (b a) において、化合物 (I V b) と、化合物 (V a) の縮合反応により、化合物 (V I b) を製造することができる。

化合物 (I V b) と化合物 (V a) の縮合反応は、例えば化合物 (I I) と化合物 (I I I) の縮合反応と同様に行うことができる。例えば N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行うことができる。該塩基の使用量としては、化合物 (V a) に対して、約 1 当量乃至約 3 当量が好ましい。

【0050】

工程 (b b) において、化合物 (V I b) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物 (I I b) を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0051】

また、工程 (b a) の原料化合物 (I V b) またはその塩は、以下の反応式 2-2 により製造することができる。すなわち、

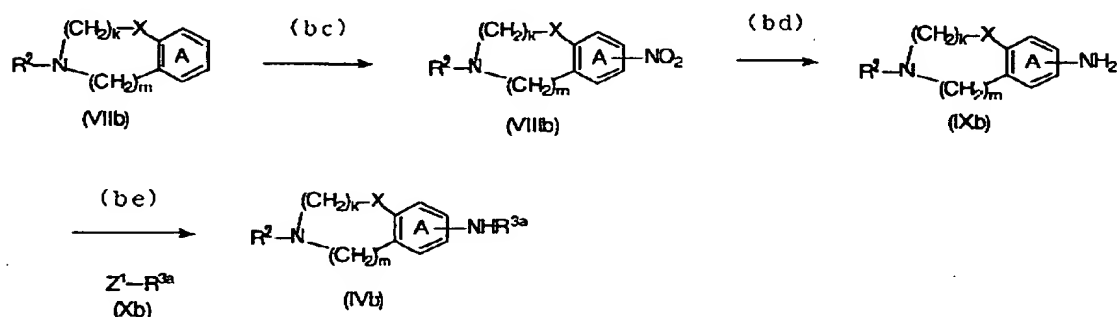
工程 (b c) : 式 (V I I b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I b) と略称することもある) のニトロ化反応

工程 (b d) : 式 (V I I I b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I I b) と略称することもある) の還元反応、および

工程 (b e) : 式 (I X b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I X b) と略称することもある) と式 (X b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (X b) と略称することもある) の縮合反応を、順次行うことにより、化合物 (I V b) を製造することができる。

反応式 2-2

【化 4 6】



【0052】

工程 (b c) において化合物 (V I I b) をニトロ化することにより、化合物 (V I I I b) を製造することができる。

本反応は、適当なニトロ化試薬 (例えば、硝酸、硝酸-硫酸、ニトロニウムトリフルオロボレート等) を用いて、公知の方法 (例えば、シンセシス (Synthesis), 217-238 (1977), ケミストリー オブ ザ ニトロ アンド ニトロソ グループス (Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups), p.1-48 Wiley (1970) 等に記載の方法) あるいはそれに準じた方法で行うことができる。ニトロ基は、反応可能な位置のいずれにも導入され得るが、例えば、A 環が無置換、X が結合手、 $k = 3$ かつ $m = 1$ の場合、8 位が主にニトロ化される。しかし、他の位置 (6、7 および 9 位) がニトロ化された化合物も生成、分離することができる。

化合物 (VII b) は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 34, 2235 (1969), ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 54, 5574 (1989), テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 35, 3023 (1977), ブリティン オブ ザ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.), 56, 2300 (1983)、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian. J. Chem.), , 2, 211 (1964)、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian. J. Chem.), 12, 247 (1974)、ブリティン オブ ザ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc., Jpn.), , 43, 1824 (1970)、ケミカル ファマシューティカル ブリティン (Chem. Pharm. Bull.), 20, 1328 (1972)、ケミカル ファマシューティカル ブリティン (Chem. Pharm. Bull.), 27, 1982 (1979)、ヘルベチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta), 46, 1696 (1963)、シンセシス (Synthesis), 541 (1979)、U.S. 3,682,962, U.S. 3,911,126., Ger. Offen. 2,314,392, Ger. 1,545,805、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー (J. Chem. Soc.), 1381 (1949)、カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Can. J. Chem.), 42, 2904 (1964)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 28, 3058 (1963)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 76, 3194 (1954), 87, 1397 (1965), 88, 4061 (1966)、特開昭 49-41539 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

【0053】

工程 (bd) において、化合物 (VII I b) の還元反応により、化合物 (IX b) を製造することができる。

本反応は、適当な還元反応（例えば、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、酸性溶媒中スズ等の金属をもちいた還元反応等）を用いて行うことができる。具体的には、公知の方法、例えば、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 5, 829-833 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthes

is), Coll. Vol. 1, 455 (1941)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル
ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 66, 1781 (1944) に記載された方法
あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

【0054】

工程 (b e) において、化合物 (I X b) と、化合物 (X b) の縮合反応によ
り、化合物 (I V b) を製造することができる。

化合物 (I X b) と化合物 (X b) の縮合反応は、例えば化合物 (I I) と化
合物 (I I I) の縮合反応と同様に行うことができる。

さらに、化合物 (I V b) は、化合物 (I X b) を原料として用いて、例えば
還元アルキル化による方法 (例えば、ジャーナル オブ ジ アメリカン・ケミ
カル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 87, 2767 (1965)、オーガニック
シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 4, 283-285 (1963) に記載の方法
等) またはマイケル付加反応による方法 (例えば、ヘルベチカ ヒミカ アクタ
(Helv. Chem. Acta), 43, 1898 (1960)、ジャーナル オブ オーガニック ケ
ミストリー (J. Org. Chem.), 39, 2044 (1974)、シンセシス (Synthesis), 5,
375 (1981) に記載の方法等) あるいはそれらに準じた方法等によっても製造す
ることができる。

【0055】

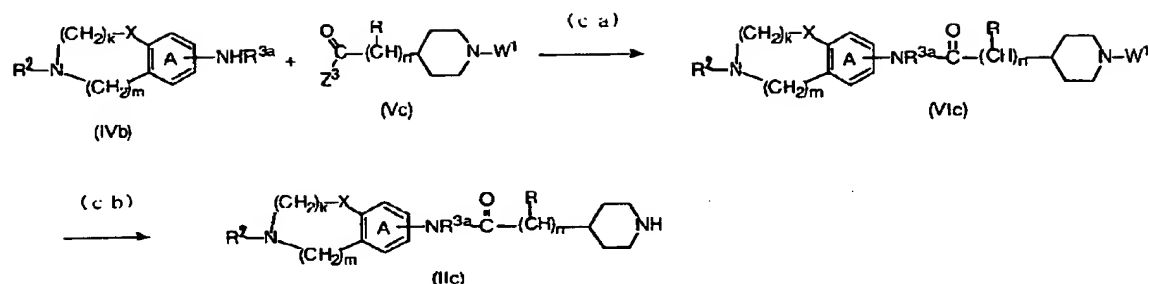
1-3) 原料化合物 (I I) のうち、 $-L-$ が $-NR^{3a}CO-$ である化合物
(I I c) またはその塩は、以下の反応式 3 により製造することができる。すな
わち、

工程 (c a) : 化合物 (I V b) と式 (V c) [式中、 Z^3 は脱離基を、その他
の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V c) と略
称することもある) のアミド化反応、

工程 (c b) : 式 (V I c) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表され
る化合物 (以下、化合物 (V I c) と略称することもある) の脱保護反応を、順
次行うことにより、化合物 (I I c) を製造することができる。

反応式 3

【化 47】



【0056】

工程 (c a) において、化合物 (IVb) と化合物 (Vc) のアミド化反応により、化合物 (VIc) を製造することができる。

Z^3 で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子（例えばクロル、ブロム、ヨード）、 C_{1-6} アルキルオキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ）、 C_{6-10} アリールオキシ基（例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ）、ヒドロキシル基等が用いられる。特に、例えばハロゲン原子（例えば、クロル等）、ヒドロキシル基等が好ましく用いられる。

化合物 (IVb) と化合物 (Vc) のアミド化反応は、適当な縮合剤や塩基を用いても行うことができる。例えば、 Z^3 がヒドロキシル基の場合、適当な縮合剤、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられる縮合剤、特に、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド類、ジフェニルホスホリルアジド、シアノホスホン酸ジエチル等のホスホン酸類、1-1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール等のホスゲン等価体等を用いて、本アミド化反応を行うことができる。該縮合剤の使用量は、化合物 (IVb) 1 ミリモルに対して通常約 1 当量乃至約 5 当量、好ましくは約 1 当量乃至約 1.5 当量である。

また、例えば、 Z^3 がハロゲン原子の場合、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を用いて、反応を行うのが好ましい。該塩基の使用量は、化合物 (IVb) に対して通常約 1 当量乃至約 10 当量、好ましくは約 1 当量乃至約 2 当量である。

【0057】

工程 (c b) において、化合物 (V I c) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、式 (I I c) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

脱保護反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様の方法で行うことができる。

【0058】

1-4) 原料化合物 (I I) のうち、 $-L-$ が $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ である化合物 (I I d) またはその塩は、以下の反応式 4-1 により製造することができる。すなわち、

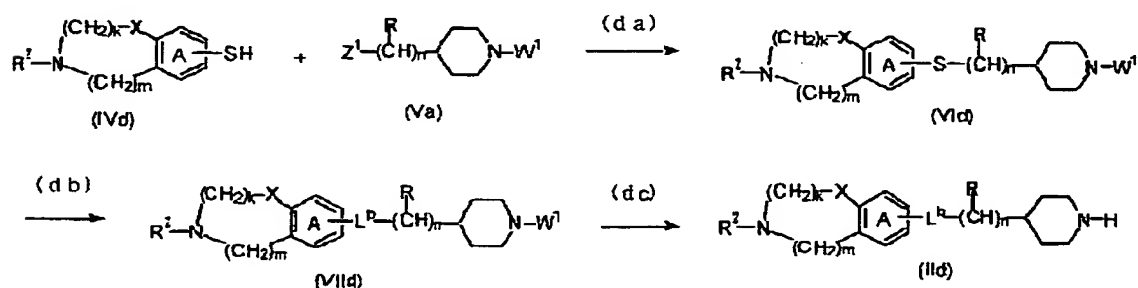
工程 (d a) : 式 (I V d) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V d) と略称することもある) と化合物 (V a) の縮合反応、

工程 (d b) : 式 (V I d) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I d) と略称することもある) の必要に応じた酸化反応、および

工程 (d c) : 式 (V I I d) [式中、 $-L^b-$ は $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を示し、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I d) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことによって、化合物 (I I d) を製造することができる。

反応式 4-1

【化 4 8】



【0059】

工程 (da) において、化合物 (IVd) と化合物 (Va) の縮合反応によって、化合物 (VI d) を製造することができる。

化合物 (IVd) と化合物 (Va) の縮合反応は、例えば化合物 (II) と化合物 (III) の縮合反応と同様に行うことができる。具体的には、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行うことができる。該塩基の使用量としては、化合物 (Va) に対して、約 1 当量乃至約 3 当量が好ましい。

【0060】

工程 (db) において、化合物 (VI d) は必要に応じて酸化反応を行うことによって、化合物 (VII d) を製造することができる。

酸化剤としては、スルフィドの酸化剤として用いられるものであればいずれでも用いることができるが、好ましくは、例えばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、アルカリ金属過ヨウ素酸塩等が用いられる。特に好ましくは、メタクロロ過安息香酸および過酸化水素等が用いられる。該酸化剤の使用量は、S のSOへの酸化の場合、化合物 (VI d) に対して、約 1 当量乃至約 1.1 当量が特に好ましい。また、S のSO₂への酸化の場合、化合物 (VI d) に対して、約 2-2.5 当量が特に好ましい。本反応の溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸、酢酸エチル等が好ましい。

【0061】

工程 (dc) において、化合物 (VII d) を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物 (II d) を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (VI a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0062】

工程 (da) の原料化合物 (IVd) またはその塩は、以下の反応式 4-2 により製造することができる。すなわち、

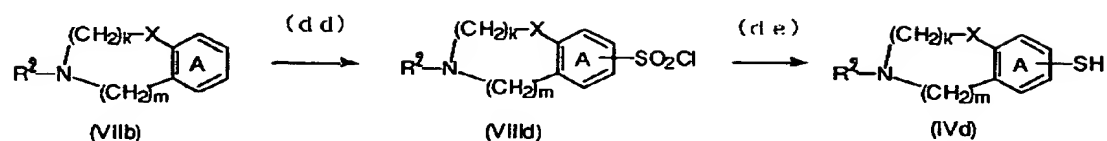
工程 (dd) : 化合物 (VII b) のクロロスルホニル化反応、および

工程 (de) : 式 (VIIId) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (VIIId) と略称することもある) の還元反応

によって、化合物 (IV d) を製造することができる。

反応式 4-2

【化 49】



【0063】

工程 (d d) において、化合物 (VII b) をクロロスルホニル化することで化合物 (VII d) を製造することができる。

本クロロスルホニル化反応の試薬としては、例えばクロロスルホン酸、スルフリルクロリド、二酸化硫黄-塩化銅等を用いることができる。特にクロロスルホン酸等が好ましい。該クロロスルホニル化試薬の使用量としては、約 1 当量乃至大過剰量である。本反応は、無溶媒でも溶媒を用いても行うことができる。溶媒を用いて行う場合に用いる溶媒としては、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、二硫化炭素等が好ましい。無溶媒での反応が特に好ましい。反応温度としては、約 -20℃ 乃至約 100℃ が好ましい。

また、クロロスルホニル基は、反応可能な位置のいずれにも導入されるが、例えば、A 環が無置換、X が結合手かつ $k=m=2$ の場合、7 位が主にクロロスルホニル化される。しかし、6 位がクロロスルホニル化された化合物も生成、分離することができる。

【0064】

工程 (d e) において、化合物 (VII d) を還元することで化合物 (IV d) を製造することができる。

本還元反応は、適当な還元条件、例えば亜鉛-酢酸、スズ-塩酸等金属と酸の組み合わせ、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、あるいは水素化リチウムアルミニウム等金属水素化物等により行うことができる。特に好ましくは、亜鉛-酢酸を用いた還元反応である。

【0065】

1-5) 原料化合物 (II) のうち、-L- が $-\text{SO}_2\text{NR}^{3a}-$ である化合

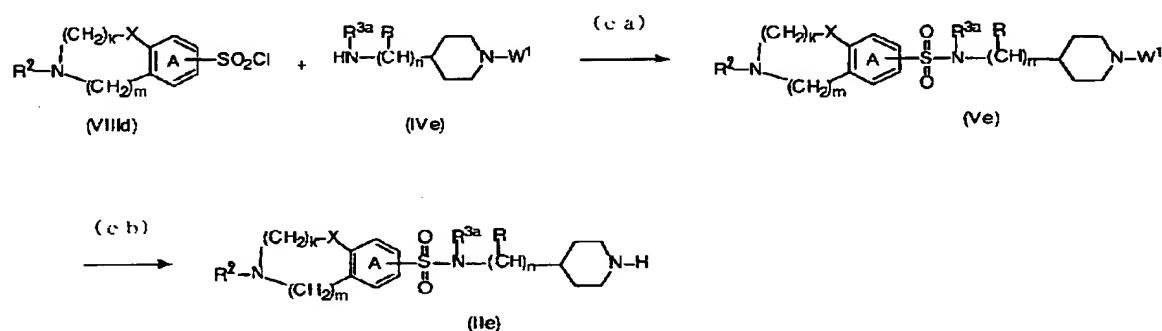
物 (I I e) またはその塩は、以下の反応式 5 により製造することができる。すなわち、

工程 (e a) : 化合物 (V I I I d) と式 (I V e) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V e) と略称することもある) の縮合反応、および

工程 (e b) : 式 (V e) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V e) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I e) を製造することができる。

反応式 5

【化 5 0】



【0066】

工程 (e a) において、化合物 (V I I I d) と化合物 (I V e) の縮合反応によって、化合物 (V e) を製造することができる。

化合物 (V I I I d) と化合物 (I V e) の縮合反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様に行うことができる。

化合物 (I V e) またはその塩は、それ自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 33, 1880 (1990) 等に記載またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0067】

工程 (e b) において、化合物 (V e) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、式 (I I e) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

本脱保護反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

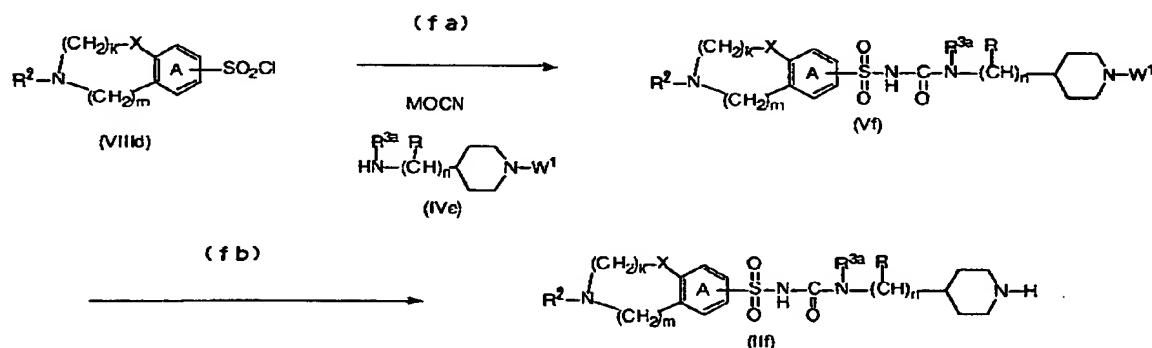
【0068】

1-6) 原料化合物 (I I) のうち、 $-L-$ が $-SO_2NHCONR^{3a}-$ である化合物 (I I f) またはその塩は、以下の反応式 6 により製造することができる。すなわち、

工程 (f a) : 化合物 (V I I I d) と化合物 (I V e) の縮合反応、および
工程 (f b) : 式 (V f) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V f) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I f) を製造することができる。

反応式 6

【化 5 1】



【0069】

工程 (f a) において、化合物 (V I I I d) に、アルカリ金属イソシアン酸塩 ($MOCN$; ここで M はアルカリ金属を示す。) を作用させた後、化合物 (I V e) を反応させることによって、化合物 (V f) を製造することができる。本反応は、例えば欧州特許 (E P-759431)、特開平 7-118267 等に記載またはそれに準じた方法で製造することができる。

化合物 (V I I I d) とアルカリ金属イソシアン酸塩の反応は、必要に応じて塩基の存在下で行われる。用いられる塩基としては、特にピリジン、トリエチルアミン等が好ましい。該塩基の使用量は、化合物 (V I I I d) に対して、約 1 当量乃至約 5 当量が好ましい。反応溶媒としては、特にアセトニトリル等が好ましく用いられる。アルカリ金属としては、例えば、カリウム等が好ましく用いら

れる。

【0070】

工程 (f b) において、化合物 (V f) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物 (I I f) を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0071】

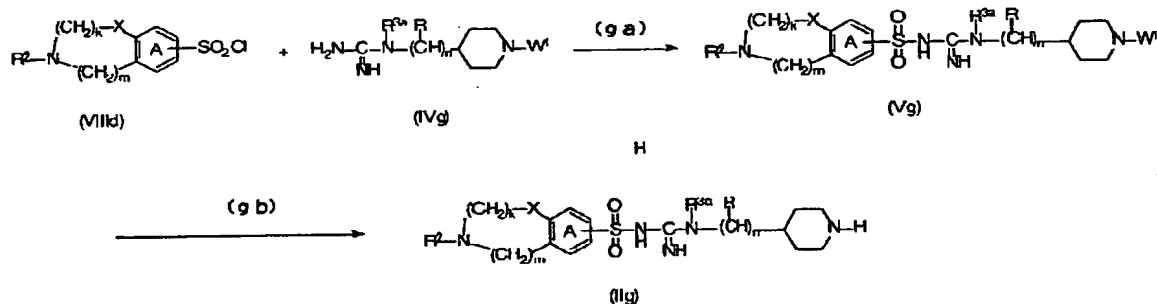
1-7) 原料化合物 (I I) のうち、 $-L-$ が $-SO_2NHC(=NH)NR^{3a}-$ である化合物 (I I g) またはその塩は、以下の反応式 7 により製造することができる。すなわち、

工程 (g a) : 化合物 (V I I I d) と式 (I V g) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V g) と略称することもある) の縮合反応、および

工程 (g b) : 式 (V g) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V g) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I g) を製造することができる。

反応式 7

【化 5 2】



【0072】

工程 (g a) において、化合物 (V I I I d) と化合物 (I V g) の縮合反応によって、化合物 (V g) を製造することができる。

化合物 (V I I I d) と化合物 (I V g) の縮合反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様に行うことができる。

化合物 (I V g) は、化合物 (I V e) を用いて、自体公知またはそれに準じ

た方法により、製造することができる。例えば、化合物 (IV e) に S-メチルイソチオウレアを作用させる方法 (例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 13, 924(1948)に記載の方法等)、シアナミドを作用させる方法 (例えば、ヘルベチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta), 29, 324 (1946) に記載の方法等)、および 1, 3-ビス (t-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソイドウレア (1,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea) を作用させる方法 (例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 33, 6541-6542 (1992)、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 52, 1700-1703 (1987) に記載の方法等) 等によって化合物 (IV g) を製造することができる。

【0073】

工程 (gb) において、化合物 (Vg) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、式 (II g) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (VI a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0074】

1-8) 原料化合物 (II) のうち、-L-が

【化53】



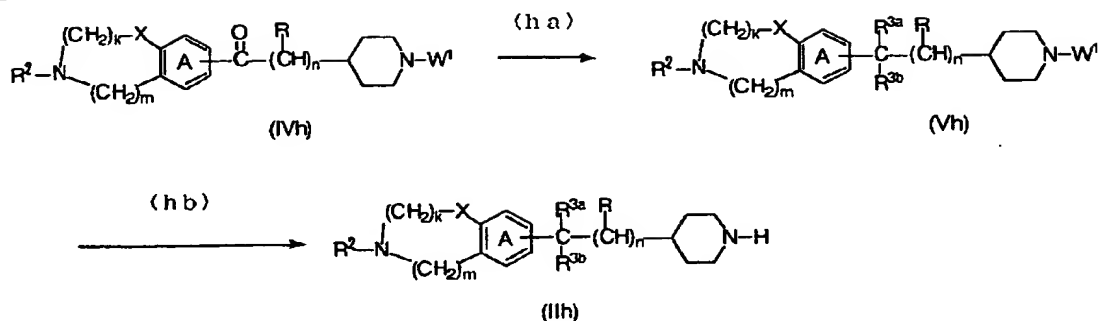
である化合物 (II h) またはその塩は、以下の反応式 8 により製造することができる。すなわち、

工程 (ha) : 式 (IV h) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (IV h) と略称することもある) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (hb) : 式 (V h) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V h) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (II h) を製造することができる。

反応式 8

【化 54】



【0075】

工程 (h a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (V h) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に使用される試薬としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤、例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試薬、その他、例えばシアン化水素等の求核反応剤等が用いられる。

具体的には、カルボニル基の $-CH(OH)-$ や $-CH_2-$ への変換は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤を用いて、適当な還元条件下 (例えば、トリエチルシラン-トリフルオロ酢酸、水素化リチウムアルミニウム-塩化アルミニウム、亜鉛-塩酸等の組み合わせ等)、行うことができる。

本反応は、例えば、リダクション ウィズ コンプレックス メタル ヒドライドズ (Reduction with Complex Metal Hydrides) Interscience, New York (1956)、ケミカル ソサイエティー レビューズ (Chem. Soc. Rev.), 5, 23 (1976)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 91, 2967 (1969)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 29, 121 (1964)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactons), 1, 155 (1942)、アンゲバンテ ヘミー (Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニック リアクションズ (Org. Reacto

ns), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 108, 3385 (1986)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

また、カルボニル基の $-CR^{3C}(OH)-$ (ここで R^{3C} は、 C_{1-6} アルキル基を示す。) への変換は、例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試薬を用いて、例えばグリニャール リアクションズ オブ ノンメタリック サブスタンスズ (Grignard Reactions of Nonmetallic Substances), Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 138-528、オルガノリチウム メソッズ (Organolithium Methods), Academic Press: New York, 1988, pp. 67-75等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

また、その他に、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981等に記載あるいはそれに準じた方法等で、カルボニル基の変換を行うことができる。

化合物 (I V h) は、自体公知あるいはそれに準じた方法、例えば特開平 5-140149、特開平 6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載あるいはそれに準じた方法等で製造することができる。

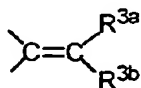
工程 (h b) において、化合物 (V h) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物 (I I h) を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0076】

1-9) 原料化合物 (I I) のうち、 $-L-$ が

【化55】



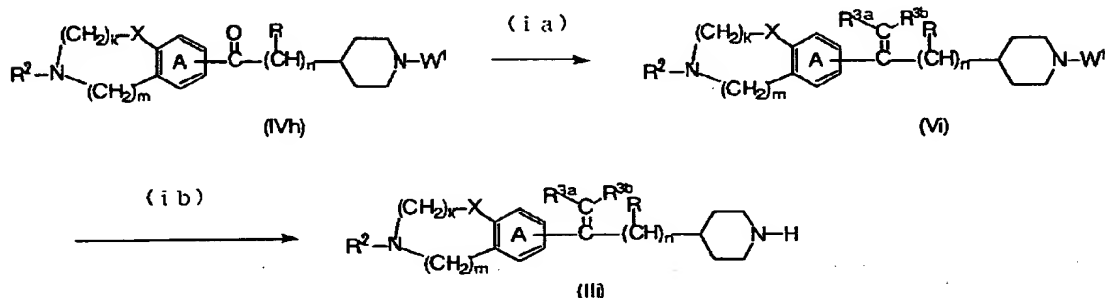
である化合物 (I I i) またはその塩は、以下の反応式 9 により製造することができる。すなわち、

工程 (i a) : 化合物 (I V h) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (i b) : 式 (V i) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V i) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I i) を製造することができる。

反応式 9

【化 5 6】



【0077】

工程 (i a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (V i) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応としては、例えば、ウィティッヒ (Wittig) 反応、ホーナーワズワースエモンズ (Horner-Wadsworth-Emmons) 反応、ピーターソン (Peterson) オレフィン化反応、クネーペナーゲル (Knoevenagel) 反応等が挙げられ、試薬としてはそれら反応に用いられる一般的な試薬が用いられる。

本反応は、例えば、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol.5, 751 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol.5, 509 (1973)、シンセシス (Synthesis), 384 (1984)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 15, 204 (1967) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

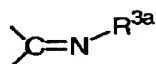
工程 (i b) において、化合物 (V i) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物 (I I i) を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0078】

1-10) 原料化合物 (II) のうち、-L-が

【化57】



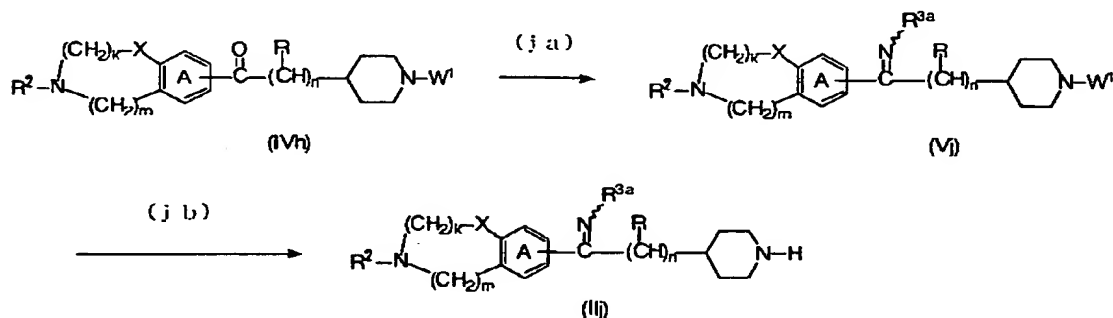
である化合物 (IIj) またはその塩は、以下の反応式 10 により製造することができる。すなわち、

工程 (ja) : 化合物 (IVh) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (jb) : 式 (Vj) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (Vj) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (IIj) を製造することができる。

反応式 10

【化58】



【0079】

工程 (ja) において、化合物 (IVh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (Vj) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、置換されていてもよいヒドラジンや置換されていてもよいヒドロキシルアミン等が挙げられる。該置換基としては、 C_{1-6} アルキル基等が用いられる。

本反応は、例えば、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 904-907、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic(1983)、ロッド ケミ

ストリー オブ カーボン カンパウンドズ (Rodd's Chemistory of Carbon Compounds), vol.1, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

工程 (j b) において、化合物 (V j) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物 (I I j) を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0080】

1-11) 原料化合物 (I I) のうち、-L-が

【化59】



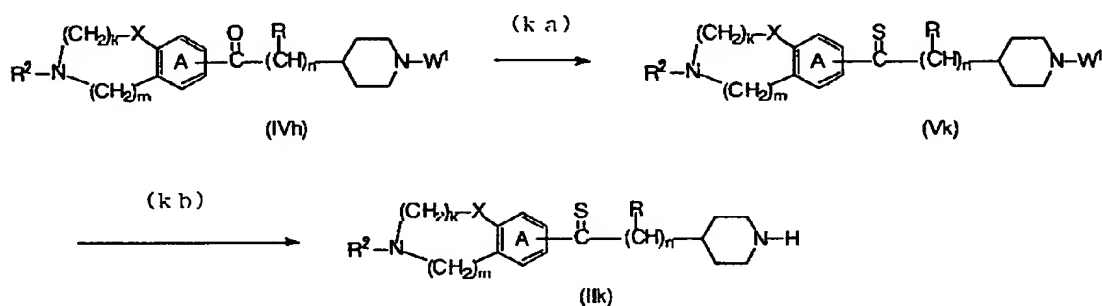
である化合物 (I I k) またはその塩は、以下の反応式 11 により製造することができる。すなわち、

工程 (k a) : 化合物 (I V h) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (k b) : 式 (V k) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V k) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I k) を製造することができる。

反応式 11

【化60】



【0081】

工程 (k a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、化合物 (V k) を製造することができる。

カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば、ローソン(Lawesson)試薬、五硫化二リン、硫化水素—塩酸等一般的な硫化試薬が挙げられる。

本反応は、シンセシス(Synthesis), 7, 543 (1991)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 106, 934 (1984)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) 68, 769 (1946)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

工程(k b)において、化合物(V k)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(I I k)を製造することができる。

本反応は、例えば化合物(V I a)の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0082】

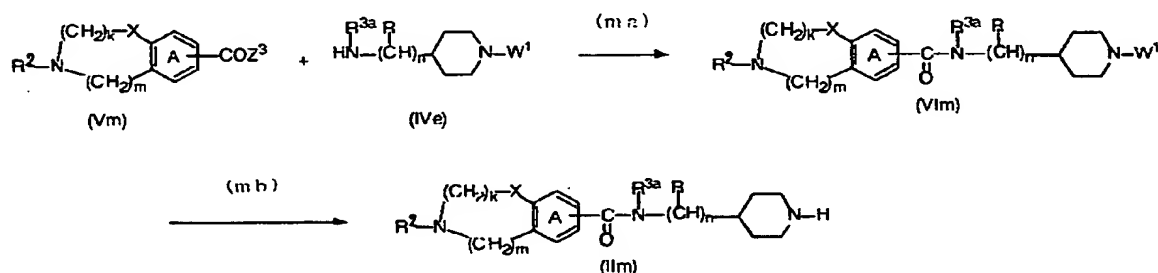
1-12) 原料化合物(I I)のうち、-L-=-CONR^{3a}-である化合物(I I m)またはその塩は、以下の反応式12-1により製造することができる。すなわち、

工程(m a)：式(V m) [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(V m)と略称することもある)と化合物(I V e)の縮合反応、および

工程(m b)：式(V I m) [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(V I m)と略称することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(I I m)を製造することができる。

反応式12-1

【化61】



【0083】

工程(ma)において、化合物(Vm)と化合物(IVe)の縮合反応によって、化合物(VIm)を製造することができる。

化合物(Vm)と化合物(IVe)の反応は、例えば化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応と同様に行うことができる。

工程(mb)において、化合物(VIm)を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物(IIm)を製造することができる。

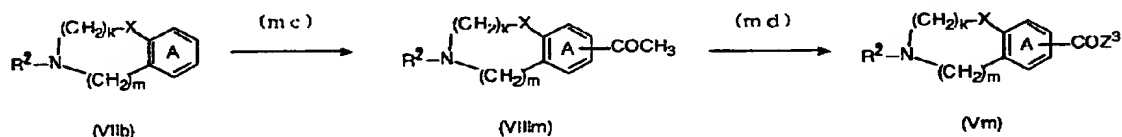
本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0084】

また、工程(ma)の原料化合物(Vm)は、以下の反応式12-2により製造することができる。すなわち、工程(mc):化合物(VIIb)のアセチル化反応、および工程(md):式(VIIIm)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(VIIIm)と略称することもある)の酸化反応および必要に応じた官能基変換を、順次行うことにより、化合物(Vm)を製造することができる。

反応式12-2

【化62】



【0085】

工程(mc)において、化合物(VIIb)をアセチル化することにより、化合物(VIIIm)を製造することができる。

本反応は、一般的なフリーデルクラフツ(Friedel-Crafts)反応の条件によって行うことができる。アセチル化の試薬としては、塩化アセチルや無水酢酸等が用いられる。具体的には、例えば特開平5-140149、特開平6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載あるいはそれに準じた方法等で製造することができる。アセチル基は、反応可能な位置のいずれにも導入されるが、例えば、A環が置換基を

有しないベンゼン環、Xが結合手、 $k=3$ かつ $m=1$ の場合、8位が主にアセチル化される。しかし、他の位置(6、7および9位)がアセチル化された化合物も生成、分離することができる。

【0086】

工程(md)において、化合物(VIIIm)を酸化することにより、化合物(Vm)、特に Z^3 がヒドロキシル基である化合物を製造することができる。

本反応に用いられる酸化剤としては、例えば、次亜塩素酸塩、次亜臭素酸塩、あるいは適当な塩基(例えば、水酸化ナトリウム等)の共存下でのハロゲン単体(例えば、臭素、ヨウ素等)等が挙げられる。本反応は具体的には、例えばオーガニック シンセシス(Org. Synthesis), Coll. Vol. 2, 428 (1943)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 66, 894 (1944)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

また、必要に応じて、 Z^3 がヒドロキシル基である化合物(Vm)のヒドロキシル基を官能基変換することにより、 Z^3 がハロゲン原子(例えばクロル、ブロム、ヨード)、 C_{1-6} アルキルオキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ等)、または C_{6-10} アリールオキシ基(例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ等)である化合物(Vm)に変換することができる。

官能基変換の方法は、例えば、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 393-396, 437-438、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc. (1989)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

【0087】

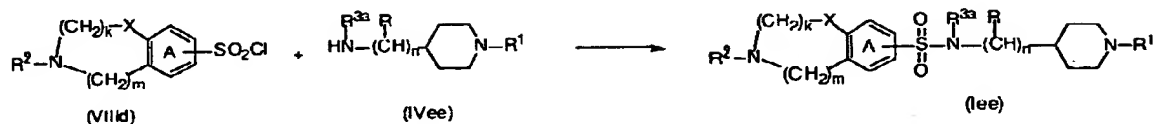
2) また、本発明化合物(I)は、以下の方法等によっても製造することができる。

2-1) 本発明化合物(I)のうち、 $-L-$ が $-SO_2NR^{3a}-$ である化合物(Iee)またはその塩は、以下の反応式2-1により製造することができる。すなわち、化合物(VIIId)と式(IVee)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(IVee)と略称することも

ある)の縮合反応によって、化合物 (I e e) を製造することができる。

反応式 2-1

【化 6 3】



【0088】

化合物 (VIIId) と化合物 (IVee) の縮合反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様に行うことができる。

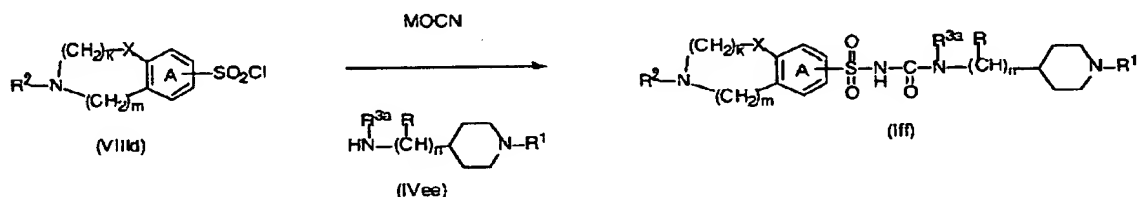
化合物 (IVee) またはその塩は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 33, 1880 (1990) 等に記載またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0089】

2-2) 本発明化合物 (I) のうち、-L-が $-\text{SO}_2\text{NHCONR}^{3a}-$ である化合物 (I f f) またはその塩は、以下の反応式 2-2 により製造することができる。すなわち、化合物 (VIIId) に、アルカリ金属イソシアナ酸塩 (MOCN; ここで M はアルカリ金属を示す。) を作用させた後、化合物 (IVee) を反応させることによって、式 (I f f) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

反応式 2-2

【化 6 4】



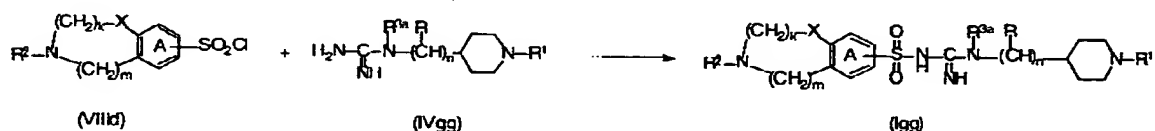
本反応は、例えば前記 1-6) で述べた、化合物 (VIIId) と化合物 (I V e) の縮合反応と同様にして行うことができる。

【0090】

2-3) 本発明化合物(I)のうち、 $-L-$ が $-SO_2NHC(=NH)NR^{3a}-$ である化合物(Igg)またはその塩は、以下の反応式2-3により製造することができる。化合物(VIIId)と式(IVgg)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(IVgg)と略称することもある)の縮合反応によって、化合物(Igg)を製造することができる。

反応式

【化65】



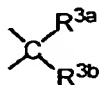
化合物(VIIId)と化合物(IVgg)の縮合反応は、例えば化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応と同様に行うことができる。

化合物(IVgg)は、化合物(IVee)を用いて、化合物(IVg)と同様にして製造することができる。

【0091】

2-4) 本発明化合物(I)のうち、 $-L-$ が

【化66】



である化合物(Ihh)またはその塩は、以下の反応式2-4により製造することができる。すなわち、式(IVhh)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(IVhh)と略称することもある)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、式(Ihh)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物を製造することができる。

反応式2-4

【化 67】



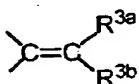
本反応は、例えば前記 1-8) で述べた、化合物 (IVh) の化合物 (Vh) への変換反応と同様にして行うことができる。

化合物 (IVhh) は、自体公知あるいはそれに準じた方法、例えば特開平 5-140149、特開平 6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で製造することができる。

【0092】

2-5) 本発明化合物 (I) のうち、-L-が

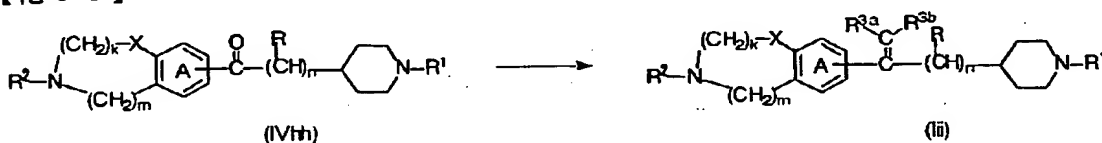
【化 68】



である化合物 (Iii) またはその塩は、以下の反応式 2-5 により製造することができる。すなわち、化合物 (IVhh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、式 (Iii) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

反応式 2-5

【化 69】

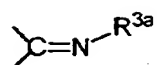


本反応は、例えば前記 1-9) で述べた、化合物 (IVh) の化合物 (Vi) への変換反応と同様にして行うことができる。

【0093】

2-6) 本発明化合物 (I) のうち、-L-が

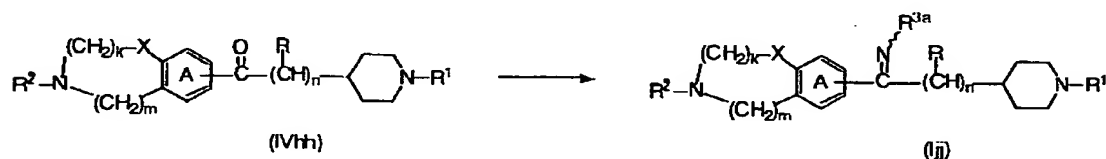
【化 70】



である化合物 (I j j) またはその塩は、以下の反応式 2-6 により製造することができる。すなわち、化合物 (I V h h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、式 (I j j) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

反応式 2-6

【化 71】



本反応は、例えば前記 1-10) で述べた、化合物 (I V h) の化合物 (V j) への変換反応と同様にして行うことができる。

【0094】

2-7) 本発明化合物 (I) のうち、-L-が

【化 72】



である化合物 (I k k) またはその塩は、以下の反応式 2-7 により製造することができる。すなわち、化合物 (I V h h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、式 (I k k) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

反応式 2-7

【化 73】



本反応は、例えば前記 1-11) で述べた、化合物 (I V h) の化合物 (V k

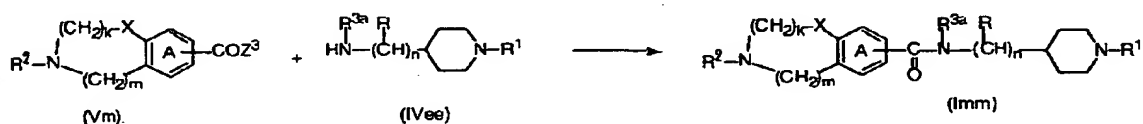
)への変換反応と同様にして行うことができる

【0095】

2-8) 本発明化合物(I)のうち、 $-L-$ が $-CONR^{3a}-$ である化合物(I_{mm})またはその塩は、以下の反応式2-8により製造することができる。すなわち、化合物(V_m)と化合物(IV_{ee})の縮合反応によって、式(I_{mm}) [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物を製造することができる。

反応式 2-8

【化 7 4】



本反応は、例えば化合物(IV_b)と化合物(V_c)のアミド化反応と同様に行うことができる。

【0096】

このようにして合成される化合物(I)またはその塩は、哺乳動物の末梢脂肪細胞に作用して、脂肪細胞内cAMP濃度の上昇作用、脂肪分解促進作用および熱産生促進作用を有し、哺乳動物(例えばヒト、サル、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ等)において、優れた体重減少作用(より厳密には、体脂肪率低下作用)および体重増加抑制作用を示す。

本発明化合物(I)またはその塩は、例えば公知のマジンドール等の中枢性食欲抑制剤と比較して、中枢神経系に対する作用との分離が極めてよく、中枢神経作用は無い、もしくは極めて軽微で、毒性が低い特徴を有する。また経口投与により著効を奏する。本発明化合物(I)またはその塩の急性毒性(LD₅₀)は約100mg/kg以上である。

従って上記の化合物(I)またはその塩は、人を含む哺乳動物の肥満および肥満に基づく疾患あるいは肥満と合併しておこる疾患の安全な予防・治療剤として有用である。

本発明化合物(I)またはその塩の有用な対象疾病名としては、例えば(1)肥

満症、(2) 肥満に基づく疾患として、(i) 糖尿病（特に、インスリン非依存型糖尿病）、(ii) 高脂血症、(iii) 動脈硬化症、(iv) 高血圧症等、(3) 肥満と合併しておこる疾患として、(i) 耐糖能異常、(ii) 高インスリン血症、(iii) 低HDLコレステロール血症、(iv) 高尿酸血症、(v) 痛風、(vi) 狭心症、(vii) 心筋梗塞、(viii) 心機能異常、(ix) 心肥大、(x) 心不全、(xi) 慢性腎炎、(xii) Pickwick症候群、(xiii) 睡眠時無呼吸症候群、(xiv) 脂肪肝、(xv) 胆石症、(xvi) 膵炎、(xvii) 変形性関節症、(xviii) 脊椎すべり症、(xix) 卵巣機能障害、(xx) 月経異常、(xxi) 不妊症、(xxii) 扁桃肥大、(xxiii) 耳下腺膨張等が挙げられ、上記の化合物 (I) またはその塩は、上記の疾患のなかでも、特に肥満症、インスリン非依存型糖尿病の予防または治療に用いることができる。

【0097】

化合物 (I) またはその塩は、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、ヒトを含む哺乳動物に経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。化合物 (I) またはその塩の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.1重量%乃至約100重量%である。

本発明化合物 (I) またはその塩は、通常、医薬的に受容な担体または賦形剤とともに製剤化して、ヒトを含む哺乳動物に経口的、もしくは非経口的に投与し得る。

投与量は投与対象、投与ルート、対象疾患の種類、症状等により差異はあるが、例えば、抗肥満薬として、成人（体重約70kg）に対し、経口剤として一日当たり一回投与ないし2乃至4回の分割投与にて、一日につき有効成分（化合物 (I) またはその塩）として約0.01mg乃至約10,000mg、好ましくは約0.1mg乃至約2,000mg、より好ましくは約0.5mg乃至約1,000mg、更に好ましくは、約25mg乃至約500mgである。

【0098】

本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が用いられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が用いられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が用いられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が用いられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が用いられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等が用いられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が用いられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロ

ース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が用いられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が用いられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が用いられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が用いられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が用いられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸等が用いられる。

【0099】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の実施例（参考例、実験例および製剤例）によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施例であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は約0℃乃至約30℃を示し、有機溶媒の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。％は特記しない限り重量パーセントを意味する。

その他、各略号は以下の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- dd : ダブル ダブルレット (double doublet)
- dt : ダブル トリプレット (double triplet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

DMSO : ジメチルスルホキシド

^1H NMR: プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体として CDCl_3 中で測定した。)

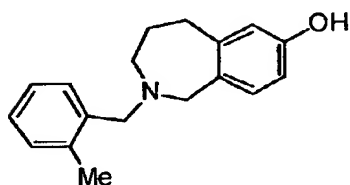
【0100】

【実施例】

参考例 1)

7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 75】



1) α -ブromo- α -キシレン (3.97ml, 29.6mmol) を、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.00g, 28.2mmol)、炭酸カリウム (4.0g) とヨウ化カリウム (触媒量) のエタノール (150ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を3時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した後、残査を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=4:1) により精製して、7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (6.71g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.60-1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.35 (4H, m).

2) 1) で得た 7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (6.71g, 23.8mmol) と48%

臭化水素酸溶液 (80ml) の混合物を140℃ で2時間攪拌した。室温まで冷却後、氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱アルカリ性 (pH約10) とし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物 (5.69g) がmp 148-149℃の無色結晶として得られた。

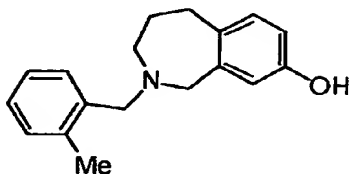
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.83 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m).

【0101】

参考例 2)

8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化76】



1) α -ブロモ- α -キシレン (3.16ml, 23.5mmol) と8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.80g, 21.4mmol) を用いて、参考例 1) - 1) と同様の操作を行うことにより、8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.63g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.60-1.70 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.78 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.00 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.41 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.73 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00-7.20 (4H, m).

2) 1) で得た8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.63g, 16.4mmol) を用

いて、参考例 1) - 2) と同様の操作を行うことにより、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.37g) を無色油状物として得た。

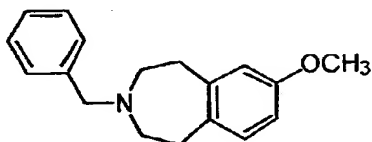
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.75-1.85 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.80 (2H, t-like, $J = 5.0$ Hz), 3.03 (2H, t-like, $J = 5.0$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.70 (2H, s), 6.19 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00-7.30 (4H, m).

【0102】

参考例 3)

7-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 77】



1) 8-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (9.0 g, 47.5 mmol) のエタノール溶液 (200 ml) を、5% Pd/C を触媒として、室温で接触水素添加反応を行い、8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (8.3 g) を、m.p. 162-163°C の無色針状晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.06 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.49 - 3.60 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.0 (1H, br, NH), 6.69 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

2) 1) で得た 8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (3.5 g, 18.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (300 ml) に、水素化リチウムアルミニウム (1.4 g, 36.8 mmol) を室温で少量ずつ加えた。混合物を 4 時間加熱還流した後、放冷し、攪拌下に水 (2.8 ml)、次いで 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (2.24 ml) を滴下した。室温で 14 時間攪拌後、生成した沈殿をろ過して除去し、溶媒を減

圧下に留去して、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (3.0 g) の粗生成物を粘稠な油状物として得た。

3) 2) で得た 7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (1.0 g) を用いて、参考例 1) - 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.05 g) を油状物として得た。

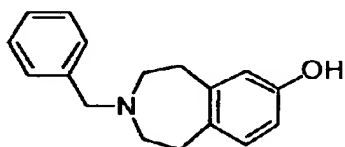
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.55 - 2.68 (4H, m), 2.81 - 2.91 (4H, m), 3.64 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58 - 6.68 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 - 7.40 (5H, m).

【0103】

参考例 4)

7-ヒドロキシ-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 78】



参考例 3) で得た 7-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.7 g) を用いて、参考例 1) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.6 g) を mp 134 - 137°C の無色粉末として得た。

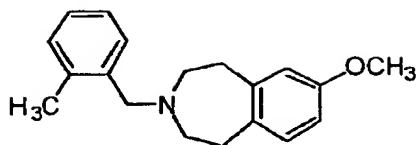
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.53 - 2.70 (4H, m), 2.75 - 2.92 (4H, m), ca. 3.2 (1H, br, OH), 3.65 (2H, s), 6.49 - 6.60 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 - 7.40 (5H, m).

【0104】

参考例 5)

7-メトキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 79】



参考例 3) - 2) で得た 7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (1.5 g) を用いて、参考例 1) - 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.8 g) を油状物として得た。

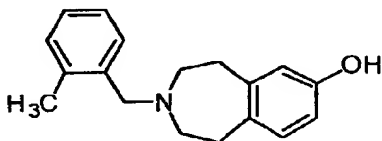
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 2.55 - 2.68 (4H, m), 2.77 - 2.89 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58 - 6.67 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10 - 7.37 (4H, m).

【0105】

参考例 6)

7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 80】



参考例 5) で得た 7-メトキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.85 g) を用いて、参考例 1) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.7 g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 2.53 - 2.68 (4H, m), 2.72 - 2.87 (4H, m), 3.54 (2H, s), ca. 3.7 (1H, br, OH), 6.48 - 6.58 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 - 7.37 (4H, m).

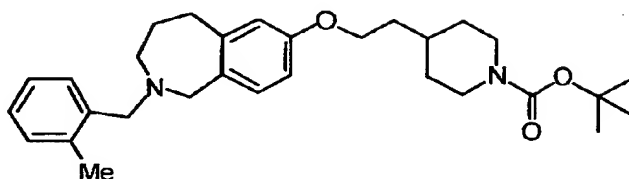
【0106】

参考例 7)

t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1

ーピペリジンカルボキシレート

【化 8 1】



参考例 1) で得た 7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.00g, 18.7mmol) と t-ブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (6.34g, 18.7mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (80ml) 溶液に、炭酸カリウム (10.0g) を加え、80℃で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=19:1) により精製して、表題化合物 (7.46g) を無色油状物として得た。

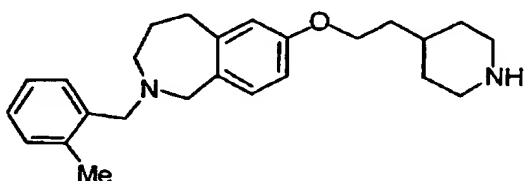
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.59 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.30 (4H, m).

【0107】

参考例 8)

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 8 2】



参考例 7) で得た t -ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (7.46g, 15.6mmol) の酢酸エチル溶液 (30ml) に 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (100ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残査を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (5.20g) を無色油状物として得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

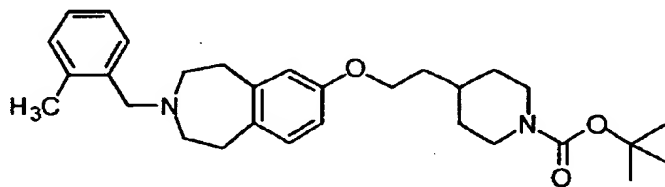
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.87 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.05 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.58 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.30 (4H, m).

【0108】

参考例 9)

t -ブチル 4-[2-[[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 83】



参考例 6) で得た 7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.23g) を用いて、参考例 7) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.29g) を粘稠な油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02-1.27 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.55-1.79

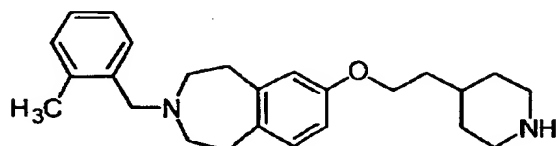
(5H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 - 2.89 (10H, m), 3.54 (2H, s), 3.92 - 4.17 (4H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.05 - 7.37 (4H, m).

【0109】

参考例 10)

3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 84】



参考例 9) で得た t-ブチル 4-[2-[[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.23 g) を用いて、参考例 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.185 g) を油状物として得た。

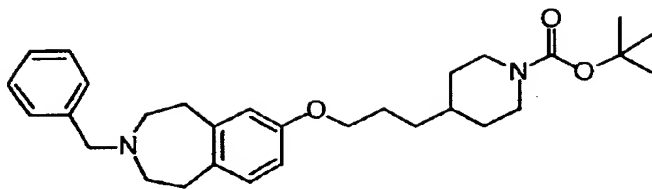
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 - 1.33 (2H, m), 1.60 - 1.83 (3H, m), 1.92 - 2.08 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 - 2.77 (7H, m), 2.78 - 2.90 (4H, m), 3.02 - 3.17 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.97 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.57 - 6.69 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 - 7.22 (3H, m), 7.25 - 7.37 (1H, m).

【0110】

参考例 11)

t-ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 85】



参考例 4) で得た 7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11 g) を用いて、参考例 7) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.17 g) を粘稠な油状物として得た。

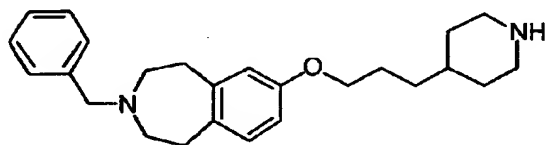
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97 - 1.23 (2H, m), 1.30 - 1.48 (12H, m), 1.58 - 1.86 (4H, m), 2.54 - 2.77 (6H, m), 2.80 - 2.92 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.98 - 4.16 (2H, m), 6.57 - 6.66 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

【0111】

参考例 12)

3-(フェニルメチル)-7-[3-(4-ピペリジニル)プロボキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 86】



参考例 11) で得た t-ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.15 g) を用いて、参考例 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.11 g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 - 1.49 (5H, m), 1.63 - 1.99 (5H, m), 2.49 - 2.69 (6H, m), 2.78 - 2.93 (4H, m), 3.01 - 3.19 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.90 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.56 - 6.68 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.7$ Hz)

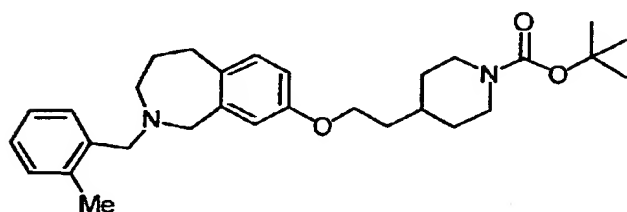
, 7.20 - 7.40 (5H, m).

【0112】

参考例 13)

t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 87】



参考例 2) で得た、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.94g) を用いて、参考例 7) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (4.81g) を粘稠な油状物として得た。

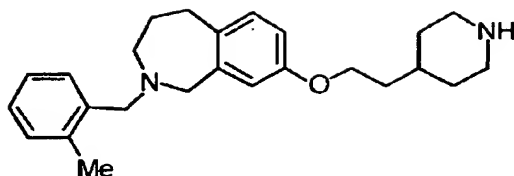
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m).

【0113】

参考例 14)

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 88】



参考例 13) で得た t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (4.81g, 10.1mmol) を用いて、参考例 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (3.61g) を mp 74-75℃ の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.95 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.50-2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09-7.32 (4H, m).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C, 79.32; H, 9.05; N, 7.40.

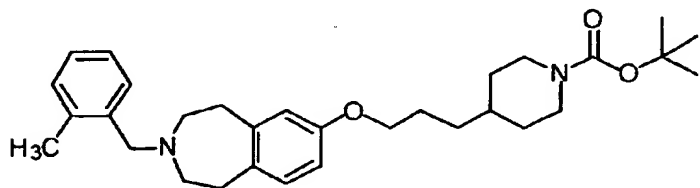
実験値: C, 79.00; H, 9.15; N, 7.32.

【0114】

参考例 15)

t-ブチル 4-[3-[[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 89】



参考例 6) で得た 7-ヒドロキシー-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11 g) を用いて、参考例 7) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.15 g) を粘稠な油状物として得た。

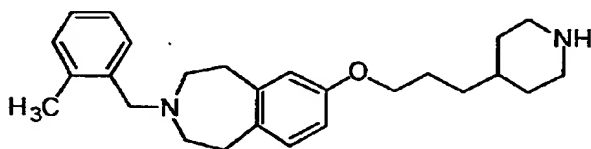
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.99 - 1.22 (2H, m), 1.29 - 1.50 (12H, m), 1.53 - 1.87 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 - 2.90 (10H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.00 - 4.17 (2H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 - 7.22 (3H, m), 7.24 - 7.36 (1H, m).

【0115】

参考例 16)

3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化90】



参考例 15) で得た t-ブチル 4-[3-[[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.14 g) を用いて、参考例 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.105 g) を油状物として得た。

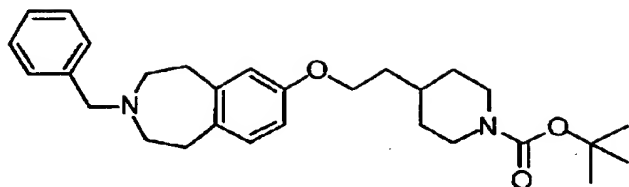
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00 - 1.46 (5H, m), 1.58 - 2.03 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.42 - 2.89 (10H, m), 3.02 - 3.18 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.02 - 7.21 (3H, m), 7.24 - 7.37 (1H, m).

【0116】

参考例 17)

t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 9 1】



参考例 4) で得た 7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.25 g) を用いて、参考例 7) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.36 g) を粘稠な油状物として得た。

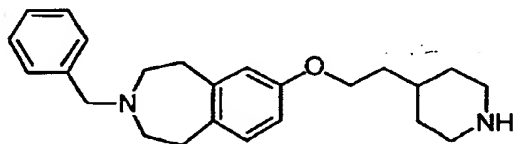
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 - 1.28 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.79 (5H, m), 2.55 - 2.92 (10H, m), 3.64 (2H, s), 3.91 - 4.16 (4H, m), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

【0117】

参考例 18)

3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 9 2】



参考例 17) で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.34 g) を用いて、参考例 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.265 g) を油状物として得た。

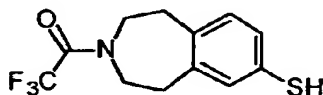
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 - 2.08 (8H, m), 2.68 - 3.00 (10H, m), 3.30 - 3.46 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.55 - 6.65 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.28 - 7.38 (5H, m).

【0118】

参考例 19)

2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノン

【化 93】



3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホニルクロリド (10.0g, 29.3mmol) の酢酸 (80ml) 溶液に亜鉛末 (10g, 153mmol) を加え、10分間加熱還流した。固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (6.35g) を mp 81-85℃ の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.85-3.00 (4H, m), 3.42 (1H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 6.95-7.15 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 49.14; H, 4.81; N, 4.78.

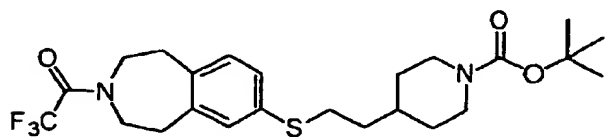
実験値: C, 49.22; H, 4.06; N, 4.85.

【0119】

参考例 20)

t-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 94】



参考例 19) で得た 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2

、3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノン (2.41g, 8.75mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液に、t-ブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (2.97g, 8.76mmol) および無水炭酸カリウム (1g) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=4:1) により精製して、表題化合物 (3.49g) をmp 100-102℃の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.00-7.20 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 59.24; H, 6.84; N, 5.76.

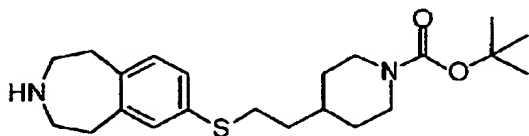
実験値: C, 59.21; H, 6.79; N, 5.75.

【0120】

参考例 21)

t-ブチル 4-[2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルファニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化95】



参考例 20) で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のメタノール溶液 (20ml) に、水 (10ml) および飽和炭酸カリウム水溶液 (10ml) を加え、室温で2時間攪拌した。メタノールを減圧下留去した後、残渣を水-

酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

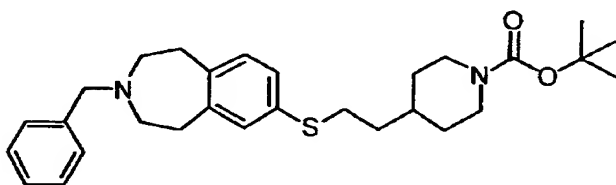
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 2.00-2.20 (1H, br), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-3.00 (10H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.00-7.10 (3H, m).

【0121】

参考例 22)

t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化96】



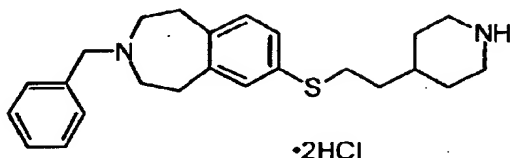
臭化ベンジル (0.503ml, 4.23mmol) を、参考例 21) で得た t-ブチル 4-[2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルファニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.50g, 3.84mmol) と炭酸カリウム (2.5g) のエタノール (50ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を室温で10時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残査を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=3:1) により精製して、表題化合物 (1.52g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 2.80-3.00 (6H, m), 3.63 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0122】

参考例 23)

3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化97】



参考例 22) で得た t-ブチル 4-[2-[[3-フェニルメチル-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.52g, 3.16mmol) のエタノール溶液 (30ml) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液、30ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水でアルカリ性にし、ついで水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.21g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, br), 2.45-2.70 (6H, m), 2.80-3.10 (8H, m), 3.62 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (240mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (240mg) を mp 246°C (dec.) の無色結晶として得た。

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 62.32; H, 7.63; N, 6.06.

実験値: C, 62.83; H, 7.65; N, 6.44.

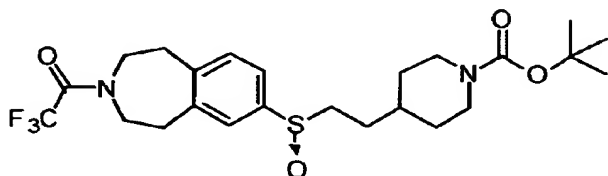
【0123】

参考例 24)

t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-

テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルフィニル] エチル]
-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 98】



m-クロロ過安息香酸 (683mg, 3.95mmol) を、参考例 20) で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のクロロホルム (30ml) 溶液に室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=1:4) により精製して、表題化合物 (1.71g) を無色油状物として得た。

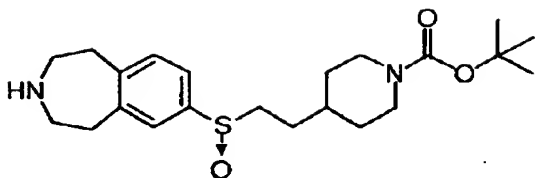
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.65-3.90 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.25-7.45 (3H, m).

【0124】

参考例 25)

t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルフィニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 99】



参考例 24) で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルフィニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.38mmol) を用いて、参考例 21) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

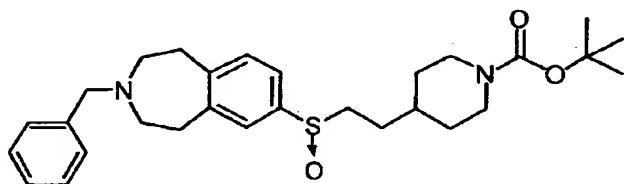
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.00-2.10 (1H, br), 2.55-3.10 (12H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m).

【0125】

参考例 26)

t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルフィニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 100】



参考例 25) で得た t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルフィニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.50g, 3.69mmol)、および臭化ベンジル (0.483ml, 4.06mmol) を用いて、参考例 22) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.39g) を無色油状物として得た。

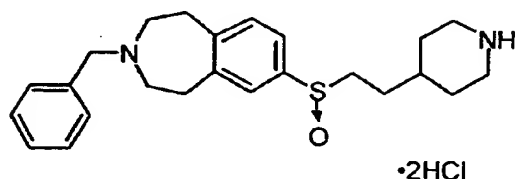
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.

5.0-5.85 (8H, m), 2.90-3.05 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.15-7.40 (8H, m).

【0126】

参考例 27)

3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化101】



参考例 26) で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.39g, 2.77mmol) を用いて、参考例 23) と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.03g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-2.00 (1H, br), 2.45-2.70 (6H, m), 2.75-3.20 (8H, m), 3.63 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.15-7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (200mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (224mg) を無色非晶状粉末として得た。

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.13; H, 7.44; N, 5.75.

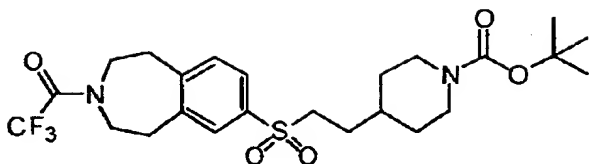
実験値: C, 59.05; H, 7.46; N, 5.34.

【0127】

参考例 28)

t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 102】



m-クロロ過安息香酸 (1.24g, 7.18mmol) を、参考例 20) で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.40g, 2.88mmol) のクロロホルム (10ml) 溶液に室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、表題化合物 (1.49g) を無色油状物として得た。

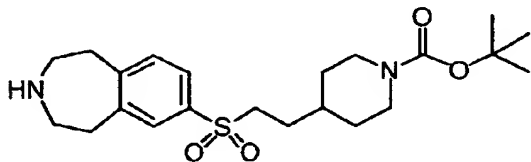
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.05-3.20 (6H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz), 7.65-7.75 (2H, m).

【0128】

参考例 29)

t-ブチル 4-[2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 103】



参考例 28) で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] ス

ルホニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート (1.53g, 2.95mmol) を用いて、参考例 21) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.25g) を mp 102-103℃ の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, br), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.15 (10H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 62.53; H, 8.11; N, 6.63.

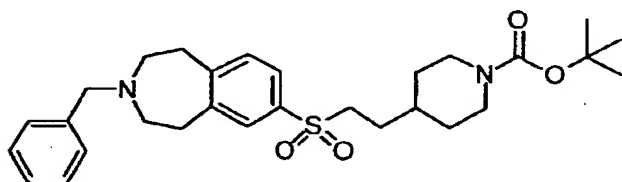
実験値: C, 62.63; H, 8.18; N, 6.45.

【0129】

参考例 30)

t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化104】



参考例 29) で得た t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.43g, 3.38mmol) および臭化ベンジル (0.443ml, 3.72mmol) を用いて、参考例 22) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.35g) を無色油状物として得た。

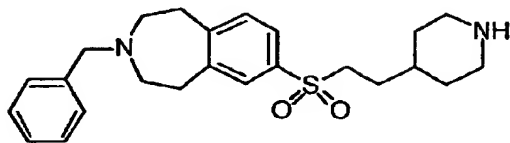
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.55-2.75 (6H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.55-7.70 (2H, m).

【0130】

参考例 31)

3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化105】



参考例30)で得たt-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.35g, 2.63mmol) を用いて、参考例23)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.08g) を無色油状物として得た。

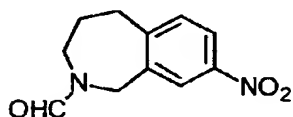
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.35-2.00 (6H, m), 2.40-2.75 (6H, m), 2.90-3.20 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.55-7.70 (2H, m)

【0131】

参考例32)

8-ニトロ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド

【化106】



1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (10.0g, 57.1mmol) の濃硫酸 (100ml) 溶液に、硝酸カリウム (6.4g, 63.3mmol) を0℃にて少量ずつ加え、3時間攪拌した。反応混合物を氷-炭酸水素ナトリウムに加え、水層をアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物の粗生成物 (7.36g) を淡黄色固体として得た。

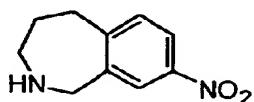
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 3.11 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.71 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.62 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00-8.10 (2H, m), 8.23 (1H, s).

【0132】

参考例 33)

8-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化107】



参考例 32) で得た 8-ニトロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (3.00g, 13.6mmol) のメタノール (30ml) 溶液に濃塩酸 (70ml) を加え、2時間加熱還流した。メタノールを減圧下留去した後、残査を炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物の粗生成物 (2.22g) を黄色油状物として得た。

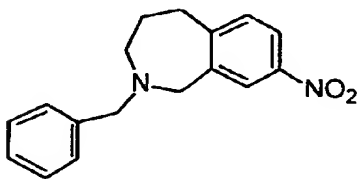
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50-1.90 (3H, m), 3.04 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.24 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.02 (2H, s), 7.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.95-8.05 (2H, m).

【0133】

参考例 34)

8-ニトロ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化108】



参考例 33) で得た、8-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2

ーベンズアゼピンの粗生成物 (2.22g, 11.5mmol) および臭化ベンジル (1.51ml, 13.9mmol) を用いて、参考例 2 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (520mg) を黄色固体として得た。

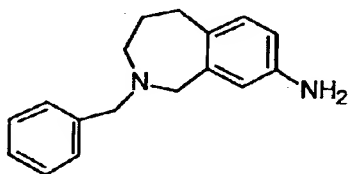
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.70-1.90 (2H, m), 3.02 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.13 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.79 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz).

【0134】

参考例 3 5)

8-アミノ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 109】



参考例 3 4) で得た 8-ニトロ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (200mg, 0.79mmol) の酢酸 (10ml) 溶液に亜鉛末 (3g, 47mmol) を加え、30 分間加熱還流した。固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (138mg) を無色油状物として得た。

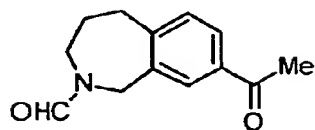
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.60-1.80 (2H, m), 2.80 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.20-3.60 (2H, br), 3.53 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0135】

参考例 3 6)

8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド

【化 110】



1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) および塩化アセチル (2.23ml, 31.4mmol) のジクロロエタン (25ml) 溶液に、塩化アルミニウム (13.3g, 99.7mmol) を室温で少量ずつ加え、12時間攪拌した。反応混合物を氷に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (3.04g) を無色固体として得た。

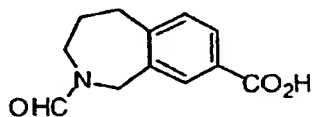
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 3.68 (2H, t-like, $J = 5.6$ Hz), 4.61 (2H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.03 (1H, s).

【0136】

参考例 37)

2-ホルミル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸

【化 111】



参考例 36) で得た 8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) の 1, 4-ジオキサン (50ml) 溶液に水酸化ナトリウム 水溶液 (4.8g / 70ml) を加えた。次に、臭素 (2.14ml, 41.6mmol) を -15°C で滴下し、 0°C で 30 分間攪拌した。アセトン (5ml) を加え 10 分間攪拌した後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで洗浄し

た。水層を 5 規定塩酸にて酸性とし、析出した固体を濾過し、次いで水、エチルエーテルで順次洗浄後、風乾することにより、表題化合物 (1.95g) を無色固体として得た。

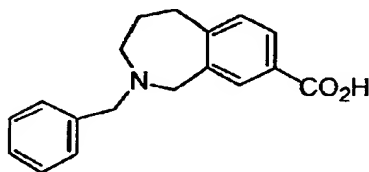
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.69 (2H \times 3/5, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.85 (2H \times 2/5, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.53 (2H \times 2/5, s), 4.63 (2H \times 3/5, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.85-8.20 (3H, m).

【0137】

参考例 38)

2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸

【化 112】



1) 参考例 36) で得た 8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (1.90g, 8.67mmol) に濃塩酸 (100ml) を加え、80℃で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮することにより、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 塩酸塩 (1.81g) を無色固体として得た。

2) 1) で得た、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 塩酸塩 (1.50g, 6.59mmol) および臭化ベンジル (0.823ml, 6.92mmol) を用いて、参考例 22) と同様の操作を行うことにより、2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 ベンジルエステル (1.24g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.15 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.20-7.90 (13H, m).

3) 2) で得た 2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-

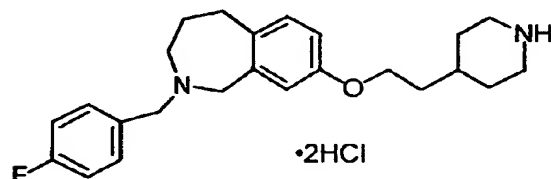
1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 ベンジルエステル (1.23g, 3.31mmol) のエタノール(50ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、1時間加熱還流した。エタノールを減圧下濃縮した後、残渣を2規定塩酸を用いてpH 約5とし、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物 (804mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-2.10 (2H, m), 2.80-3.10 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.10-8.10 (8H, m).

【0138】

参考例39)

2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化113】



4-フルオロベンジルブロミドと8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7) および参考例8) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.85 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.70-3.85 (4H, m), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

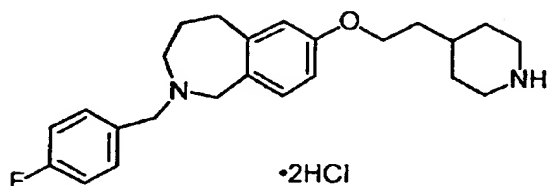
計算値: C, 62.07; H, 7.38; N, 6.03.

実験値: C, 61.99; H, 7.70; N, 5.78.

【0139】

参考例 40)

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化114】



4-フルオロベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7)および参考例8)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.65-3.80 (4H, m), 3.99 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.80-7.05 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.75; H, 7.52; N, 5.81.

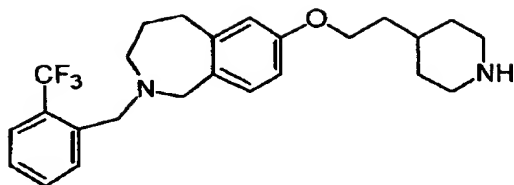
実験値: C, 59.82; H, 7.57; N, 5.32.

【0140】

参考例 41)

2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 115】



2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7)および参考例8)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

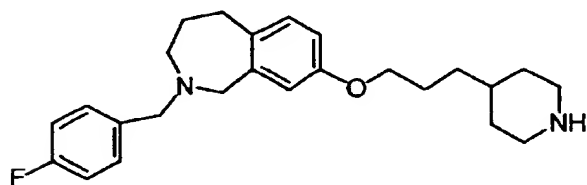
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.65-1.85 (6H, m), 2.50-3.20 (10H, m), 3.72 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.99 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0141】

参考例 42)

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 116】



4-フルオロベンジルブロミドと8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7)および参考例8)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp 88-89℃の無色結晶として得た。

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 74.04; H, 8.45; N, 6.91.

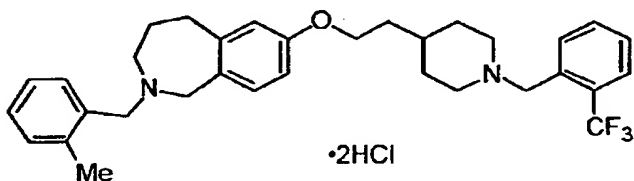
実験値：C, 73.82; H, 8.10; N, 6.74.

【0142】

実施例 1)

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-[1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化117】



α' -ブromo- α, α, α -トリフルオロメチル- α -キシレン (198mg, 0.83mmol) を、参考例 8) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (300mg, 0.79mmol) と炭酸カリウム (500mg) のアセトニトリル (25ml) 中懸濁液に室温で滴下した。混合物を室温で 10 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (356mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.10-7.40 (5H, m), 7.50 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

上記フリー塩基体 (356mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、エチルエーテルから表題化合物 (388mg) を無色非晶状粉末

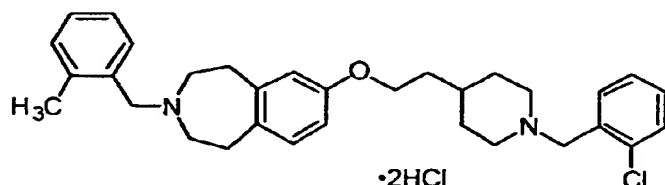
として得た。

【0143】

実施例 2)

7-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 118】



参考例 10) で得た 3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.185 g) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.21 g) を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.22 - 1.45 (2H, m), 1.48 - 1.80 (5H, m), 1.99 - 2.17 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.53 - 2.67 (4H, m), 2.68 - 2.97 (6H, m), 3.53 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.57 - 6.68 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.08 - 7.37 (7H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 2.2, 7.3$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 64.70; H, 7.30; N, 4.72.

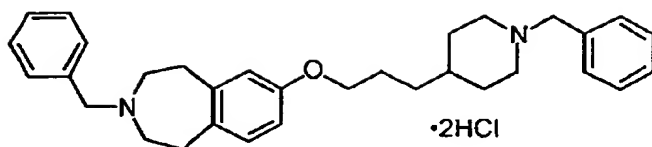
実験値: C, 64.74; H, 7.57; N, 4.37.

【0144】

実施例 3)

7-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロポキシ]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 119】



参考例 12) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11 g) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (90 mg) を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15 - 1.45 (5H, m), 1.56 - 2.03 (6H, m), 2.53 - 2.67 (4H, m), 2.70 - 2.96 (6H, m), 3.49 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.55 - 6.67 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.15 - 7.40 (10H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 67.59; H, 7.98; N, 4.93.

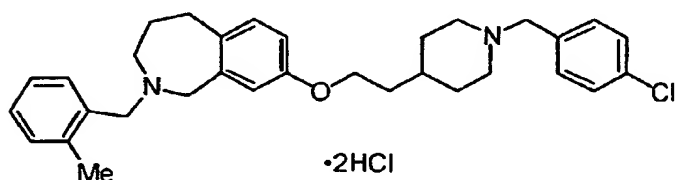
実験値: C, 67.09; H, 7.86; N, 4.92.

【0145】

実施例 4)

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 120】



参考例 14) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (250 mg) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題

化合物 (289mg) を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (8H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 64.70; H, 7.30; N, 4.72.

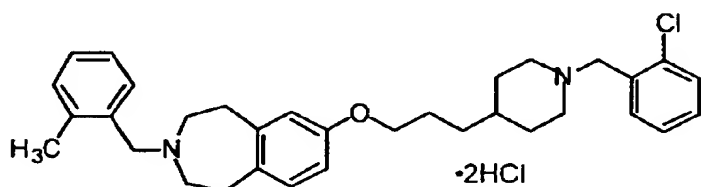
実験値: C, 65.10; H, 7.20; N, 4.64.

【0146】

実施例 5)

7-[3-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化121】



参考例 16) で得た 3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.105 g) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (85 mg) を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.17 - 1.45 (5H, m), 1.47 - 1.87 (4H, m), 1.94 - 2.15 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 - 2.66 (4H, m), 2.75 - 2.98 (6H, m), 3.53 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.09 - 7.38 (7H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 2.2, 7.3$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 62.41; H, 7.62; N, 4.41.

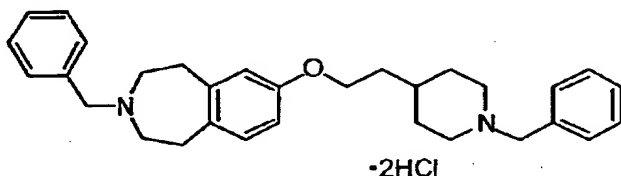
実験値：C, 62.58; H, 7.28; N, 4.06.

【0147】

実施例 6)

7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン
2塩酸塩

【化122】



参考例 18) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.265 g) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.23 g) を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20 - 1.60 (3H, m), 1.63 - 1.79 (4H, m), 1.87 - 2.07 (2H, m), 2.54 - 2.68 (4H, m), 2.79 - 2.94 (6H, m), 3.48 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.95 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.55 - 6.67 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.18 - 7.40 (10H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 68.24; H, 7.76; N, 5.13.

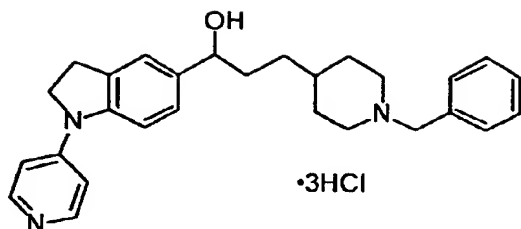
実験値：C, 67.98; H, 7.88; N, 5.05.

【0148】

実施例 7)

1-(4-ピリジル)-5-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロインドール 3塩酸塩

【化 123】



1) 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-(2,3-ジヒドロインドール-5-イル)-1-プロパノン (0.5g, 1.43mmol) と4-クロロピリジン塩酸塩 (0.22g, 1.37mmol) の1-ブタノール溶液 (5ml) を、3時間加熱撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を5%水酸化ナトリウム水溶液-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール=10:1) により精製して、3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[1-(4-ピリジル)-2,3-ジヒドロインドール-5-イル]-1-プロパノン (0.41g) を mp 145-146℃の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.16-1.45 (3H, m), 1.53-2.04 (6H, m), 2.80-2.97 (4H, m), 3.22 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.49 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.77-7.88 (2H, m), 8.48 (2H d, $J = 6.3$ Hz).

2) 1) で得た3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[1-(4-ピリジル)-2,3-ジヒドロインドール-5-イル]-1-プロパノン (0.2g, 0.47mmol) のメタノール溶液 (10ml) に、水素化ホウ素ナトリウム (27mg, 0.71mmol) を加えた。混合物を室温で30分撹拌した後、水を加えた。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物のフリー塩基体 (0.19g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.07-1.47 (5H, m), 1.55-2.02 (7H, m), 2.79-2.93 (2H, m), 3.17 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.00 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.5

8 (1H, t, J = 6.3Hz), 7.02 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.17-7.35 (7H, m), 8.38 (2H d, J = 6.6 Hz).

上記のフリー塩基体 (0.18g) のメタノール溶液を 3 当量の 4 規定塩酸 (酢酸エチル溶液) で処理して、表題化合物 (0.15g) を無色非晶状粉末として得た。

元素分析値 $C_{28}H_{33}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 63.75; H, 7.26; N, 7.97.

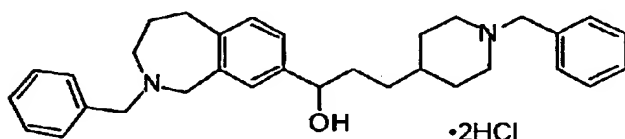
実験値: C, 63.79; H, 7.56; N, 7.73.

【0149】

実施例 8)

2-(フェニルメチル)-8-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 124】



1-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$, フリー塩基) δ 1.08-1.47 (4H, m), 1.56-2.00 (10H, m), 2.78-2.96 (4H, m), 3.12 (2H, t like, J = 5.3Hz), 3.47 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.86 (2H, s), 4.54 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.88 (1H, s), 7.11 (2H, s), 7.16-7.40 (10H, m).

元素分析値 $C_{32}H_{40}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として

計算値: C, 66.54; H, 8.03; N, 4.85.

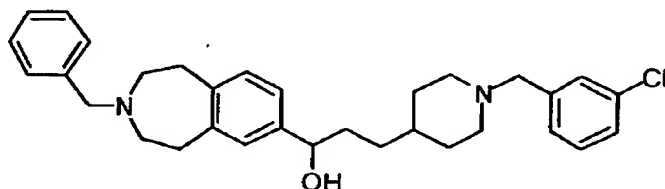
実験値: C, 66.61; H, 7.89; N, 4.93.

【0150】

実施例 9)

3-(フェニルメチル)-7-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-ヒドロキシプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 1 2 5】



1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 126-127℃の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.08-1.47 (5H, m), 1.55-2.00 (7H, m), 2.57-2.68 (4H, m), 2.75-2.97 (6H, m), 3.43 (2H, s), 3.64 (2H, s), 4.57 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.02-7.40 (12H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.05; H, 7.87; N, 5.47.

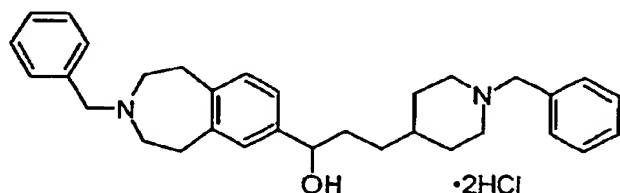
実験値: C, 75.35; H, 7.59; N, 5.58.

【0 1 5 1】

実施例 10)

3-(フェニルメチル)-7-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 1 2 6】



1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.08-1.45 (5H, m), 1.54-1.99 (7H, m), 2.55-2.67 (4H, m), 2.78-2.98 (6H, m), 3.47 (2H, s), 3.64 (2H, s), 4.57 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.99-7.40 (13H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 67.59; H, 7.98; N, 4.93.

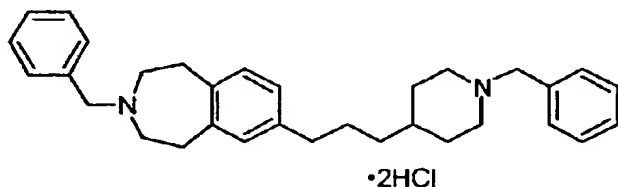
実験値: C, 67.62; H, 7.97; N, 4.71.

【0152】

実施例 11)

3-(フェニルメチル)-7-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 127】



1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン (0.14g, 0.25mmol) のトリフルオロ酢酸溶液 (5ml) に、トリエチルシラン (0.32ml, 2mmol) を、窒素気流下室温で加え、3日間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下留去した後、残渣を水-氷に加えた。さらにエーテルを加え、10%塩酸で抽出した。抽出液を、10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール = 50 : 1) により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (95mg) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10-1.40 (5H, m), 1.48-2.00 (6H, m), 2.44-2.70 (6H, m), 2.79-2.97 (6H, m), 3.48 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.83-7.10 (3H, m), 7.17-7.41 (10H, m).

上記のフリー塩基体 (90mg) のメタノール溶液を 2 当量の 4 規定塩酸 (酢酸エチル溶液) で処理して、表題化合物 (90mg) を無色非晶状粉末として得た。

元素分析値 $C_{32}H_{40}N_2 \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$ として

計算値: C, 67.35; H, 8.30; N, 4.91.

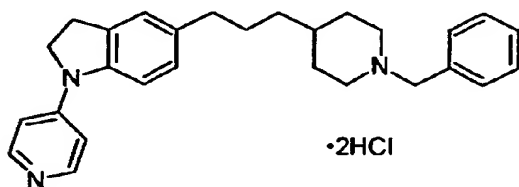
実験値: C, 67.34; H, 8.38; N, 4.45.

【0153】

実施例 12)

1-(4-ピリジル)-5-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロインドール 2 塩酸塩

【化 128】



実施例 7) - 1) で得た 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[1-(4-ピリジル)-2,3-ジヒドロインドール-5-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 11) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$, フリー塩基) δ 1.10-1.37 (5H, m), 1.50-2.03 (6H, m), 2.53 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.80-2.95 (2H, m), 3.15 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.98 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.90-7.08 (4H, m), 7.20-7.39 (6H, m), 8.37 (2H d, $J = 6.2$ Hz).

元素分析値 $C_{28}H_{33}N_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 66.92; H, 7.42; N, 8.36.

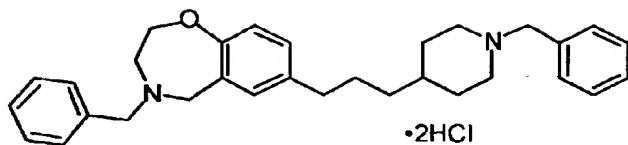
実験値: C, 67.24; H, 7.71; N, 8.17.

【0154】

実施例 13)

4-(フェニルメチル)-7-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン 2 塩酸塩

【化 129】



3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[4-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。
 ^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.16-1.35 (5H, m), 1.49-1.72 (4H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.50 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.80-2.92 (2H, m), 3.08 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.06 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.88-7.03 (2H, m), 7.20-7.36 (10H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 67.14; H, 7.81; N, 5.05.

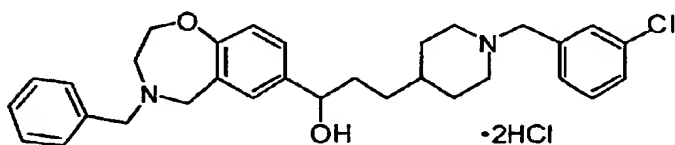
実験値: C, 66.71; H, 7.98; N, 4.66.

【0155】

実施例 14)

7-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-ヒドロキシプロピル]-4-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン 2 塩酸塩

【化 130】



3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[4-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.05-1.43 (5H, m), 1.51-2.00 (7H, m), 2.74-2.87 (2H, m), 3.08 (2H, t like, $J = 4.2$ Hz), 3.43 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.07 (2H, t like, $J = 4.2$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.93-7.02 (2H, m), 7.09-7.44 (10H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.54; H, 7.00; N, 4.63.

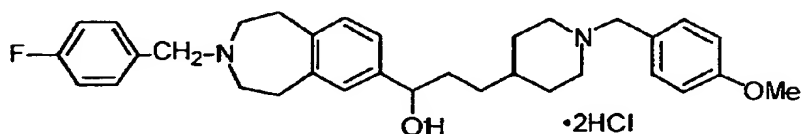
実験値: C, 61.42; H, 6.94; N, 4.62.

【0156】

実施例 15)

3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-7-[1-ヒドロキシ-3-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 131】



1-[3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.07-1.47 (5H, m), 1.53-1.97 (7H, m), 2.53-2.65 (4H, m), 2.77-2.97 (6H, m), 3.40 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.56 (1H, t like, $J = 6.6$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.94-7.10 (5H, m), 7.15-7.37 (4H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 64.28; H, 7.52; N, 4.54.

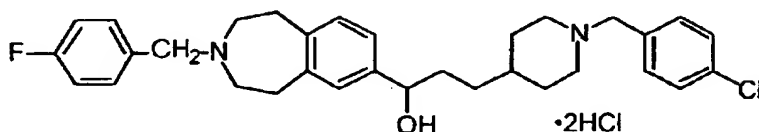
実験値: C, 64.46; H, 8.01; N, 4.12.

【0157】

実施例 16)

7-[3-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-ヒドロキシプロピル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 1 3 2】



3-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.08-1.47 (5H, m), 1.54-1.97 (7H, m), 2.54-2.67 (4H, m), 2.75-2.97 (6H, m), 3.42 (2H, s), 3.58 (2H, s), 4.56 (1H, dd, $J = 5.9, 7.3$ Hz), 6.94-7.10 (5H, m), 7.13-7.37 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClFN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.89; H, 6.98; N, 4.51.

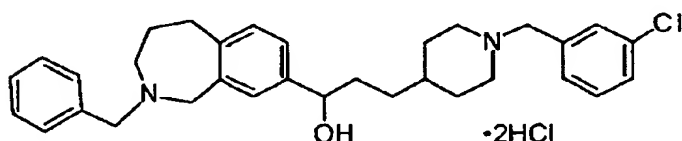
実験値: C, 62.40; H, 7.08; N, 4.00.

【0 1 5 8】

実施例 1 7)

8-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-ヒドロキシプロピル]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 1 3 3】



3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.10-1.50 (5H, m), 1.50-2.00 (10H, m), 2.75-2.95 (6H, m), 3.12(2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.43 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.86 (2H, s), 4.54 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.05-7.40 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 64.70; H, 7.30; N, 4.72.

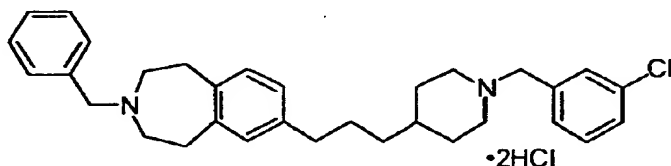
実験値: C, 64.91; H, 7.47; N, 4.66.

【0159】

実施例 18)

7-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化134】



3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 11)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.10-1.40 (5H, m), 1.50-1.76 (4H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.45-2.68 (6H, m), 2.73-2.97 (6H, m), 3.43 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.85-7.10 (3H, m), 7.14-7.40 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 65.47; H, 7.55; N, 4.77.

実験値: C, 65.17; H, 7.67; N, 4.42.

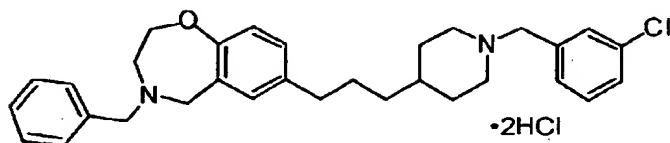
【0160】

実施例 19)

7-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]-4-(フェニル

メチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン 2 塩酸塩

【化 135】



3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 11)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.10-1.36 (5H, m), 1.48-1.74 (4H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.50 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.77-2.90 (2H, m), 3.08 (2H, t like, $J = 4.4$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.06 (2H, t like, $J = 4.2$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 7.14-7.38 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 63.21; H, 7.19; N, 4.76.

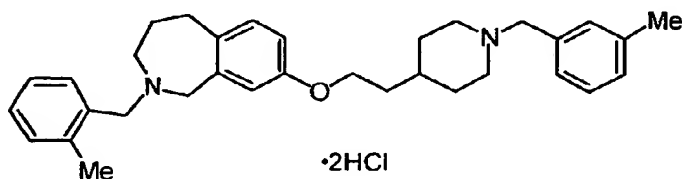
実験値: C, 63.30; H, 7.17; N, 4.52.

【0161】

実施例 20)

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(3-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 136】



参考例 14) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズ

アゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.00-7.30 (9H, m)

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 69.09; H, 8.08; N, 4.88.

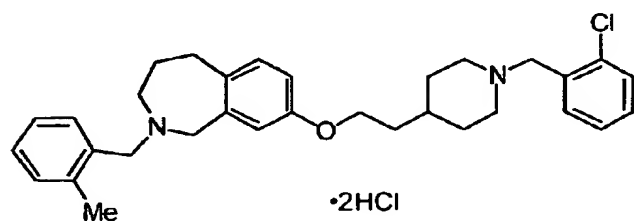
実験値 : C, 69.57; H, 8.13; N, 4.77.

【0162】

実施例 21)

8-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化137】



参考例 14) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.10-

7.30 (6H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz).

元素分析値 $C_{32}H_{39}ClN_2O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 65.69; H, 7.24; N, 4.79.

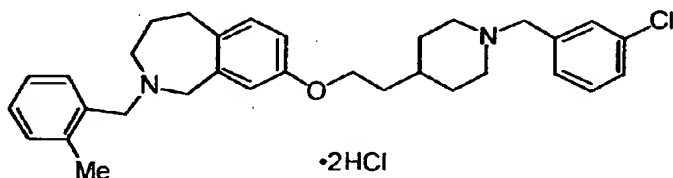
実験値: C, 65.23; H, 7.19; N, 4.54.

【0163】

実施例 22)

8-[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化138】



参考例 14) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$, フリー塩基) δ 1.20-1.80 H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.40 (8H, m).

元素分析値 $C_{32}H_{39}ClN_2O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 65.69; H, 7.24; N, 4.79.

実験値: C, 65.50; H, 7.25; N, 4.64.

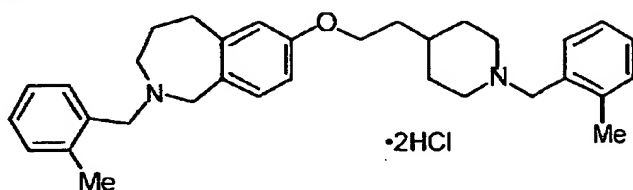
【0164】

実施例 23)

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-[1-[(2-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H

2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 139】



参考例 8) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

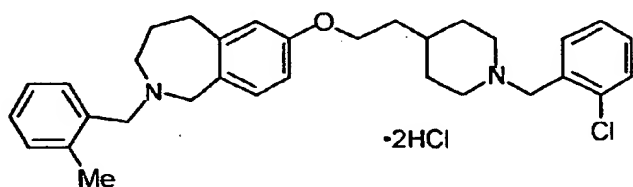
^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.05 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.41 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.96 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00-7.30 (8H, m).

【0165】

実施例 24)

7-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 140】



参考例 8) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

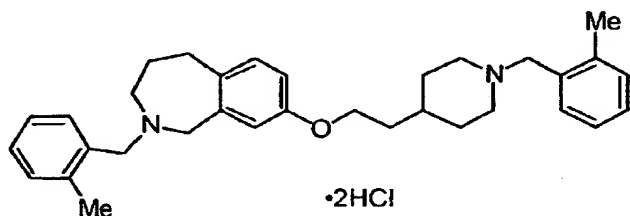
^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.90 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.80-3.00 (4H, m), 3.06 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.2 Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.25 (6H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 7.2$, 2.0 Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 7.2$, 2.0 Hz).

【0166】

実施例 25)

2-[(2-メチルフェニル) メチル] - 8 - [2-[1-[(2-メチルフェニル) メチル] - 4-ピペリジニル] エトキシ] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化141】



参考例 14) で得た 2-[(2-メチルフェニル) メチル] - 8 - [2-(4-ピペリジニル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10-7.30 (8H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 69.09; H, 8.08; N, 4.88.

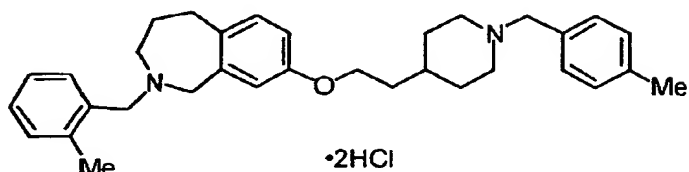
実験値: C, 69.30; H, 7.79; N, 4.65.

【0167】

実施例 26)

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化142】



参考例 14) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (8H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 69.09; H, 8.08; N, 4.88.

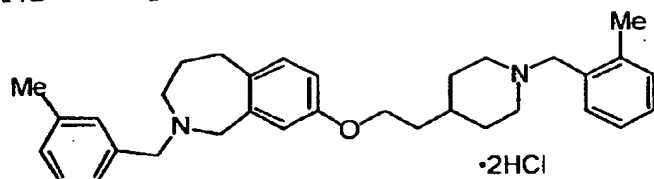
実験値: C, 69.49; H, 8.00; N, 4.74.

【0168】

実施例 27)

2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(2-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 143】



1) α -ブロモ-m-キシレンと8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7)および参考例8)と同様の操作を行うことにより、2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを、mp 56-57°Cの無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{34}N_2O$ として

計算値：C, 79.32; H, 9.05; N, 7.40.

実験値：C, 79.23; H, 8.93; N, 7.39.

2) 1) で得た2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$, フリー塩基) δ 1.15-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.42 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.00-7.30 (9H, m).

元素分析値 $C_{33}H_{42}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値：C, 69.09; H, 8.08; N, 4.88.

実験値：C, 69.16; H, 8.02; N, 4.78.

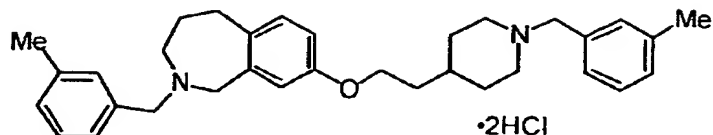
【0169】

実施例28)

2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(3-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H

— 2 — ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 144】



実施例 27) — 1) で得た 2 — [(3 — メチルフェニル) メチル] — 8 — [2 — (4 — ピペリジニル) エトキシ] — 2, 3, 4, 5 — テトラヒドロ — 1 H — 2 — ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.45 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.00-7.30 (9H, m)

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 70.20; H, 8.03; N, 4.96.

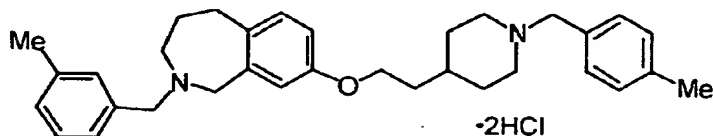
実験値: C, 69.90; H, 7.83; N, 4.89.

【0170】

実施例 29)

2 — [(3 — メチルフェニル) メチル] — 8 — [2 — [1 — [(4 — メチルフェニル) メチル] — 4 — ピペリジニル] エトキシ] — 2, 3, 4, 5 — テトラヒドロ — 1 H — 2 — ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 145】



実施例 27) — 1) で得た 2 — [(3 — メチルフェニル) メチル] — 8 — [2 — (4 — ピペリジニル) エトキシ] — 2, 3, 4, 5 — テトラヒドロ — 1 H — 2 — ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合

物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.45 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.00-7.20 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 69.09; H, 8.08; N, 4.88.

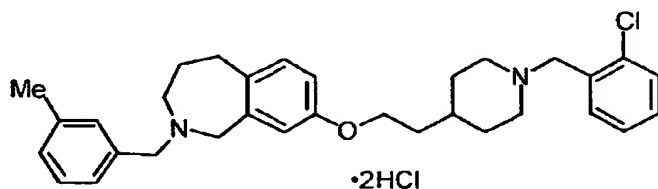
実験値: C, 69.53; H, 7.84; N, 4.92.

【0171】

実施例 30)

8-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(3-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化146】



実施例 27) - 1) で得た 2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.85 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.80-3.00 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.00-7.30 (7H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 65.69; H, 7.24; N, 4.79.

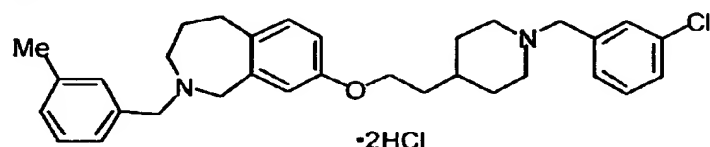
実験値: C, 65.41; H, 7.19; N, 4.65.

【0172】

実施例 31)

8-[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]
-2-[(3-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-
-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化147】



実施例 27) - 1) で得た 2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.00-7.40 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 65.69; H, 7.24; N, 4.79.

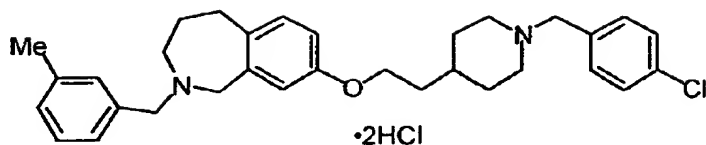
実験値: C, 65.50; H, 7.30; N, 4.59.

【0173】

実施例 32)

8-[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]
-2-[(3-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-
-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 148】



実施例 27) - 1) で得た 2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.13 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.00-7.30 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 65.69; H, 7.24; N, 4.79.

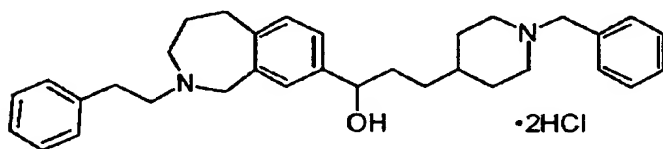
実験値: C, 65.46; H, 7.10; N, 4.54.

【0174】

実施例 33)

8-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2-(2-フェニルエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 149】



1-[2-(2-フェニルエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.07-2.00 (14H, m), 2.54-2.66 (2H, m), 2.75

-2.95 (6H, m), 3.18 (2H, t-like, $J = 5.1$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.96 (2H, s), 4.58 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.07-7.36 (13H, m).

元素分析値 $C_{33}H_{42}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として

計算値: C, 66.99; H, 8.18; N, 4.73.

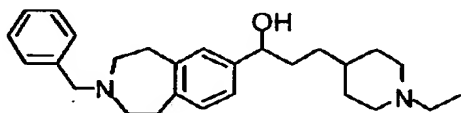
実験値: C, 67.01; H, 7.88; N, 4.68.

【0175】

実施例 34)

7-[3-(1-エチル-4-ピペリジニル)-1-ヒドロキシプロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化150】



3-(1-エチル-4-ピペリジニル)-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 69-71°C の無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.06 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.12-1.50 (5H, m), 1.54-2.04 (7H, m), 2.35 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.55-2.68 (4H, m), 2.83-2.98 (6H, m), 3.63 (2H, s), 4.51-4.62 (1H, m), 7.05 (3H, s), 7.20-7.40 (5H, m). 元素

分析値 $C_{27}H_{38}N_2O \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 78.03; H, 9.46; N, 6.74.

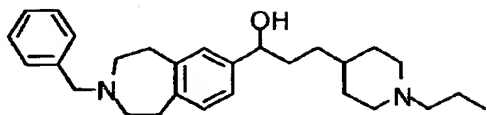
実験値: C, 78.20; H, 9.41; N, 6.67.

【0176】

実施例 35)

3-(フェニルメチル)-7-[3-(1-プロピル-4-ピペリジニル)-1-ヒドロキシプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 151】



1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-(1-プロピル-4-ピペリジニル)-1-プロパノンを用いて、実施例7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 78-80℃の無色結晶として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.14-1.94 (13H, m), 2.07 (1H, brs), 2.18-2.30 (2H, m), 2.56-2.67 (4H, m), 2.82-2.97 (6H, m), 3.63 (2H, s), 4.51-4.61 (1H, m), 7.05 (3H, s), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 79.10; H, 9.60; N, 6.59.

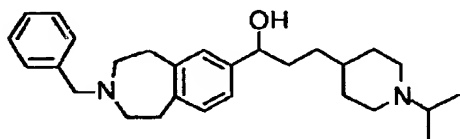
実験値: C, 79.36; H, 9.59; N, 6.68.

【0177】

実施例36)

7-[3-[1-(1-メチルエチル)-4-ピペリジニル]-1-ヒドロキシプロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 152】



3-[1-(1-メチルエチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 97-99℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.13-1.84 (10H, m), 1.96-2.15 (2H, m), 2.56-2.73 (5H, m), 2.77-2.97 (6H, m), 3.64 (2H, s), 4.52-4.63 (1H, m), 7.06 (3H, s), 7.25-7.39 (5H, m).

元素分析値 $C_{28}H_{40}N_2O \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 79.10; H, 9.60; N, 6.59.

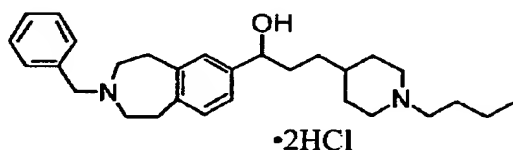
実験値: C, 78.95; H, 9.44; N, 6.57.

【0178】

実施例 37)

7-[3-(1-ブチル-4-ピペリジニル)-1-ヒドロキシプロピル]-3-(フェニルメチル)-
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化153】



3-(1-ブチル-4-ピペリジニル)-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-
1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同
様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

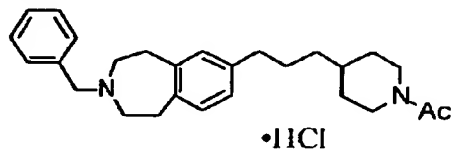
1H NMR ($CDCl_3$, フリー塩基) δ 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.10-1.56 (9H, m), 1.56-2.02 (7H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 2.56-2.69 (4H, m), 2.82-2.97 (6H, m), 3.63 (2H, s), 4.50-4.63 (1H, m), 7.05 (3H, s), 7.20-7.40 (5H, m)

【0179】

実施例 38)

7-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テ
トラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 塩酸塩

【化154】



1) 3-(4-ピペリジニル)-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-
ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 11) と同様の操作を
行うことにより、7-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,

5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (2 塩酸塩) を mp 252-274°C (dec.) の無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.18-1.41 (4H, m), 1.41-1.69 (5H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.45-2.97 (11H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 3.68 (2H, s), 6.85-7.04 (3H, m), 7.24-7.40 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 68.25; H, 8.36; N, 6.37.

実験値: C, 68.17; H, 8.33; N, 6.30.

2) 1) で得た 7-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (2 塩酸塩) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 0.95-1.36 (4H, m), 1.36-1.80 (5H, m), 2.07 (3H, s), 2.42-2.60 (3H, m), 2.62-2.76 (4H, m), 2.87-3.08 (5H, m), 3.68-3.85 (3H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.86-7.03 (3H, m), 7.22-7.40 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 3.75\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 63.76; H, 8.82; N, 5.51.

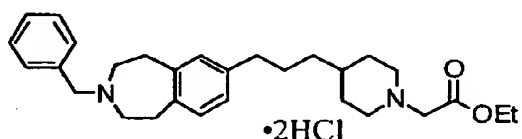
実験値: C, 63.70; H, 7.81; N, 5.48.

【0180】

実施例 39)

エチル [4-[3-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]プロピル]-1-ピペリジニル] 酢酸 2 塩酸塩

【化 155】



実施例 38) - 1) で得た 7-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (2 塩酸塩) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.12-1.42 (8H, m), 1.47-1.74 (4H, m), 2.00

-2.20 (2H, m), 2.44-2.68 (6H, m), 2.80-2.98 (6H, m), 3.17 (2H, s), 3.64 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.86-7.03 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $C_{29}H_{40}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 2.25H_2O$ として

計算値: C, 61.97; H, 8.34; N, 4.98.

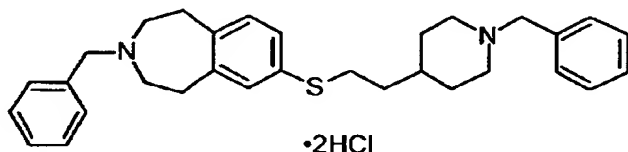
実験値: C, 61.96; H, 7.86; N, 4.71.

【0181】

実施例 40)

3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化156】



臭化ベンジル (0.082ml, 0.69mmol) を、参考例 23) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (240mg, 0.63mmol) と炭酸カリウム (400mg) のエタノール (10ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を室温で 10 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (194mg) を mp 88-89°C の無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15-2.00 (9H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.80-2.95 (8H, m), 3.48 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (10H, m).

上記フリー塩基体 (180mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (172mg) を mp 223°C (dec.) の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{31}H_{38}N_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値：C, 67.37; H, 7.48; N, 5.07.

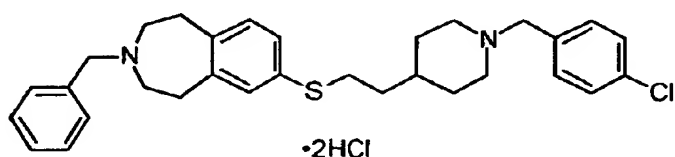
実験値：C, 67.52; H, 7.35; N, 5.39.

【0182】

実施例4 1)

7-[[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化157】



参考例23)で得た3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(フリー塩基体、240mg, 0.63mmol)と4-クロロベンジルクロリド(112mg, 0.69mmol)を用いて、実施例40)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(204mg)をmp 236°C(dec.)の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.10-2.00 (9H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.95 (8H, m), 3.43 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl}$ として

計算値：C, 63.42; H, 6.87; N, 4.77.

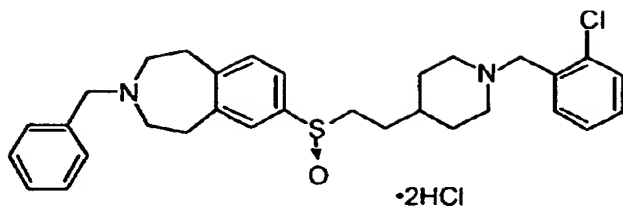
実験値：C, 63.82; H, 6.65; N, 5.12.

【0183】

実施例4 2)

7-[[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 158】



参考例 27) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (フリー塩基体、200mg, 0.50mmol)、および 2-クロロベンジルブロミド (0.071ml, 0.55mmol) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (94mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15-1.80 (7H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-3.00 (8H, m), 3.59 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.95-7.50 (12H, m).

上記フリー塩基体 (90mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (90mg) を無色非晶状粉末として得た。

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.74; H, 6.69; N, 4.65.

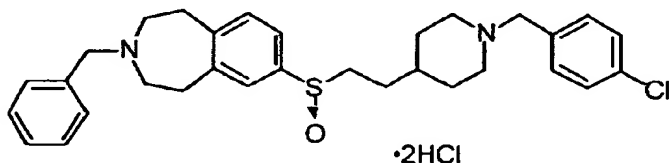
実験値: C, 61.58; H, 6.86; N, 4.45.

【0184】

実施例 43)

7-[[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 159】



参考例 27) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (フリー塩基体、200mg, 0.50mmol) および 4-クロロベンジルクロ

リド (89mg, 0.55mmol) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (61mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15-1.80 (7H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.95 (8H, m), 3.43 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (9H, m).

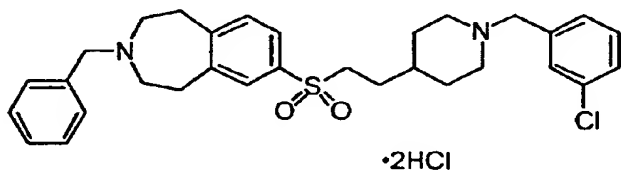
上記フリー塩基体 (60mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (22mg) を mp 225°C (dec.) の無色結晶として得た。

【0185】

実施例 44)

7-[[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 160】



参考例 31) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (265mg, 0.64mmol) および 3-クロロベンジルブロミド (0.093ml, 0.71mmol) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (251mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.50-1.75 (5H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.42 (2H, s), 3.64 (2H, s), 7.10-7.40 (10H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

上記フリー塩基体 (250mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (225mg) を mp 249°C (dec.) の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{31}H_{37}ClN_2O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 60.14; H, 6.51; N, 4.52.

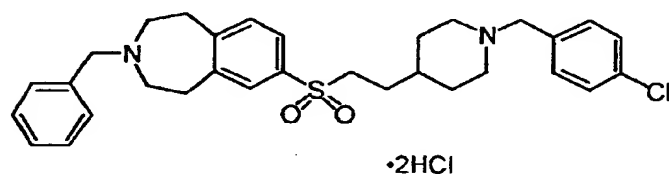
実験値: C, 60.25; H, 6.27; N, 4.65.

【0186】

実施例 45)

3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化161】



参考例 31) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (265mg, 0.64mmol) および 4-クロロベンジルクロリド (114mg, 0.71mmol) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (255mg) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.45-1.75 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (6H, m), 3.41 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.15-7.40 (10H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

上記フリー塩基体 (250mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (266mg) を mp 256°C (dec.) の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{31}H_{37}ClN_2O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 60.14; H, 6.51; N, 4.52.

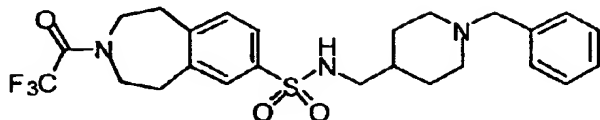
実験値: C, 60.43; H, 6.45; N, 4.64.

【0187】

実施例 46)

N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド

【化 162】



3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンニルクロリド (1.50g, 4.39mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を、[1-(ベンジル)-4-ピペリジニル]メチルアミン 2塩酸塩 (1.34g, 4.83mmol) とトリエチルアミン (2.02ml, 14.5mmol) のテトラヒドロフラン (50ml) 混合液に室温で滴下した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残査を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=1:1) により精製して、表題化合物 (1.64g) を無色油状物として得た。

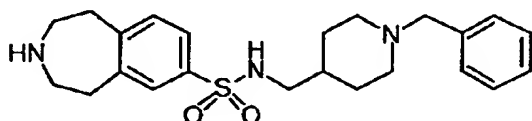
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.30-1.70 (3H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.96 (2H, s), 3.00-3.10 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.65-3.85 (4H, m), 5.05-5.25 (1H, br), 7.20-7.35 (5H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 8.02 (1H, s).

【0188】

実施例 47)

N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド

【化 163】



実施例 46) で得た N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド (1.61g, 3.16mmol) を用いて、参考例 21) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.09g) 無色結晶として得た。

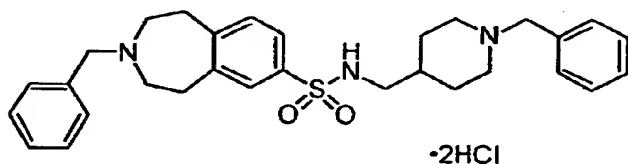
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.30-1.70 (3H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 1.90-2.10 (1H, br), 2.75-3.00 (12H, m), 3.46 (2H, s), 4.60-4.75 (1H, br.), 7.15-7.35 (6H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

【0189】

実施例 48)

3-(フェニルメチル)-N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド 2塩酸塩

【化 164】



実施例 47) で得た N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド (250mg, 0.60mmol) および臭化ベンジル (0.071ml, 0.60mmol) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (265mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.30-1.70 (3H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.63 (2H, s), 4.50-4.75 (1H, br), 7.15-7.40 (11H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

上記フリー塩基体 (260mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (283mg) を無色非晶状粉末として得た。

元素分析値 $C_{30}H_{37}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 60.60; H, 6.95; N, 7.07.

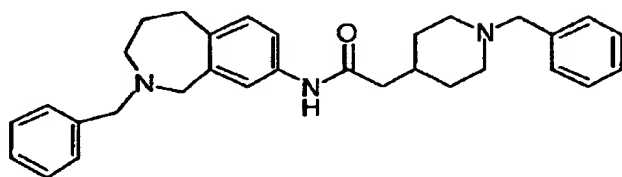
実験値: C, 60.68; H, 7.15; N, 7.00.

【0190】

実施例 49)

N-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]アセトアミド

【化165】



オギザリルクロリド (143ml, 1.64mmol) を、[1-(ベンジル)-4-ピペリジニル]酢酸 (135mg, 0.544mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (触媒量) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に室温で滴下した後、15分間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、析出した固体をヘキサン (5ml) で2回洗浄した。固体をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解した後、参考例35) で得た 8-アミノ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (135mg, 0.535mmol)、およびトリエチルアミン (0.23ml, 1.65mmol) を 0℃ にて加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (170mg) を mp 175-176℃ の無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.25-1.45 (2H, m), 1.60-2.10 (8H, m), 2.23 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.80-2.95 (3H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.48 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.00-7.15 (3H, m), 7.20-7.40 (11H, m).

元素分析値 $C_{31}H_{37}N_3O \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 78.11; H, 8.04; N, 8.82.

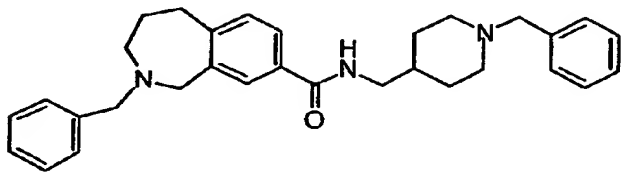
実験値: C, 77.99; H, 7.60; N, 8.74.

【0191】

実施例 50)

2-(フェニルメチル)-N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド

【化 166】



参考例 38) で得た 2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 (400mg, 1.42mmol)、[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチルアミン 2 塩酸塩 (433mg, 1.56mmol) およびトリエチルアミン (0.652ml, 4.68mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液にジエチルホスホリルシアニド (0.237ml, 1.56mmol) を室温にて滴下し、12 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン = 45:5:1) により精製して、表題化合物 (314mg) を mp 148-149°C の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-2.10 (9H, m), 2.85-3.00 (4H, m), 3.13 (2H, t-like, $J = 5.6$ Hz), 3.33 (2H, t-like, $J = 6.2$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.90 (2H, s), 6.05-6.15 (1H, m), 7.15-7.40 (12H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 78.11; H, 8.04; N, 8.82.

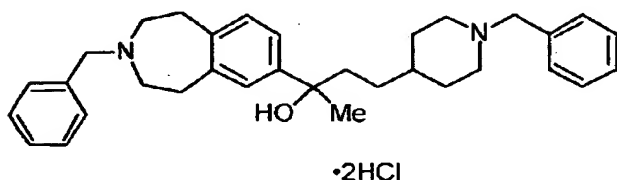
実験値: C, 78.38; H, 7.88; N, 9.18.

【0192】

実施例 51)

4-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-2-ブタノール 2塩酸塩

【化167】



3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン (300mg, 0.64mmol) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に 1M-メチルリチウム エチルエーテル溶液 (1.3ml, 1.3mmol) を 0℃ で滴下した後、30分間攪拌した。水 (1ml) を加えて、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (334mg) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (4H, m), 1.51 (3H, s), 1.55-2.05 (8H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.70-2.95 (6H, m), 3.45 (2H, s), 3.64 (2H, s), 6.95-7.15 (3H, m), 7.20-7.40 (10H, m).

上記フリー塩基体 (330mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (290mg) を mp 250-253℃ の無色結晶として得た。

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ として

計算値: C, 71.34; H, 7.98; N, 5.04.

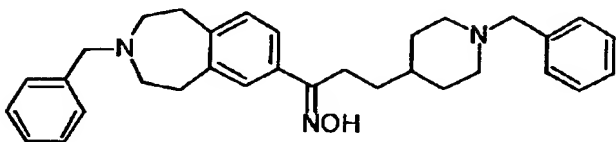
実験値: C, 72.86; H, 7.94; N, 5.27.

【0193】

実施例 52)

3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン オキシム

【化 168】



3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン(300mg, 0.64mmol) のメタノール (180ml) 溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (180mg, 2.6mmol)、酢酸ナトリウム (360mg, 4.4mmol) および水 (20ml) を加えた後、5時間加熱還流した。メタノールを減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸カリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物 (271mg) を mp 171-174℃の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-2.00 (10H, m), 2.55-3.00 (12H, m), 3.53 (2H, s), 3.64 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.20-7.40 (12H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 78.33; H, 8.22; N, 8.56.

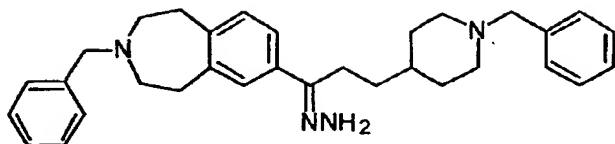
実験値: C, 78.30; H, 8.20; N, 8.29.

【0194】

実施例 53)

3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン ヒドラゾン

【化 169】



3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン (300mg, 0.64mmol) のメタノール (10ml) 溶液にヒドラジン 1水和物 (0.126ml, 12.6mmol) を加えた後、3時間加熱還流した。メタノールを減圧下留去した後、残査を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物 (141mg) を mp 100-102℃の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-2.05 (9H, m), 2.50-2.70 (6H, m), 2.80-3.00 (6H, m), 3.49 (2H, s), 3.63 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.20-7.40 (12H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4$ として

計算値: C, 79.96; H, 8.39; N, 11.66.

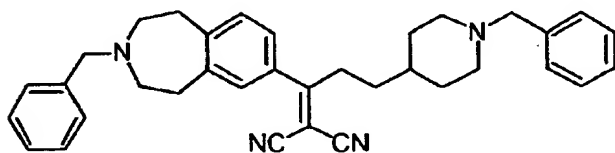
実験値: C, 79.51; H, 8.37; N, 11.46.

【0195】

実施例 54)

2-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]プロピリデン]マロノニトリル 2塩酸塩

【化 170】



3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]

ル] - 1 - プロパノン (300mg, 0.64mmol) の酢酸 (5.5ml) - トルエン (5.5ml) 混合溶液に、マロノニトリル (163mg, 0.95mmol) および酢酸アンモニウム (0.5g, 7.1mmol) を加えた後、12時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残査を炭酸カリウム水溶液 - 酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (313mg) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15-1.40 (5H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.60-2.70 (4H, m), 2.80-3.00 (8H, m), 3.47 (2H, s), 3.64 (2H, s), 7.05-7.40 (13H, m).

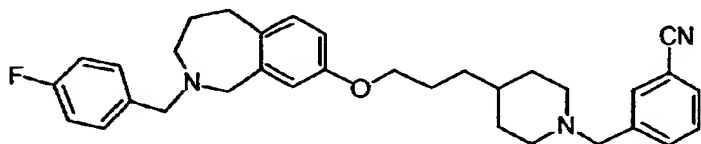
上記フリー塩基体 (310mg) のエタノール溶液を2当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (352mg) を淡黄色非晶状結晶として得た。

【0196】

実施例 55)

8-[3-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化171】



参考例 42) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 97-98°C の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10-1.45 (4H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, d

d, J = 8.3, 2.6 Hz), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65 (1H, s).

元素分析値 $C_{33}H_{38}FN_3O$ として

計算値: C, 77.46; H, 7.49; N, 8.21.

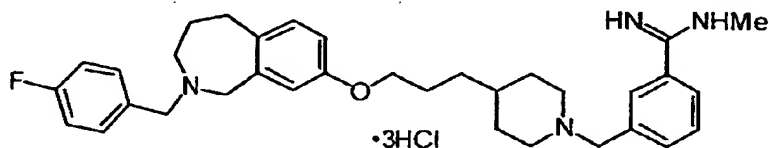
実験値: C, 77.30; H, 7.57; N, 8.21.

【0197】

実施例 56)

3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

【化172】



1) 実施例 55) で得た 8-[3-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (1.8g, 3.52mmol) と 9.8 規定塩酸 (エタノール溶液、80ml) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、エチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート (2.18g) を無色油状物として得た。

2) 1) で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート (500mg, 0.9mmol) と 40% メチルアミン (メタノール溶液、10ml) のメタノール溶液 (10ml) を、ステンレス耐圧管内で、120 °C で 30 分間加熱した。溶媒を減圧下に留去

し、残渣を酢酸エチル-1N 水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を塩基性の活性アルミナを用いたカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル-メタノール- NH₄OH = 1:1:0.03）により精製し、表題化合物（512mg）を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.60-6.20 (1H, br), 6.47 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, s).

元素分析値 C₃₄H₄₃N₄O · 3HCl · 2H₂Oとして

計算値：C, 59.34; H, 7.32; N, 8.14.

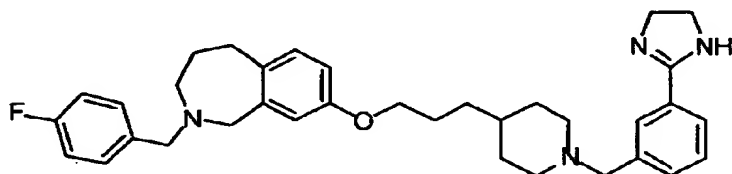
実験値：C, 59.27; H, 7.74; N, 8.41.

【0198】

実施例 57)

8-[3-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化173】



参考例 56) - 1) で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとエチレンジアミンを用いて、実施例 56) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 119-121°C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.80-2.90 (4H, m

), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (4H, s), 3.50 (2H, s), 3.70-3.95 (6H, m), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.45 (4H, m), 7.66 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.74 (1H, s).

元素分析値 $C_{35}H_{43}FN_4O$ として

計算値: C, 75.78; H, 7.81; N, 10.10.

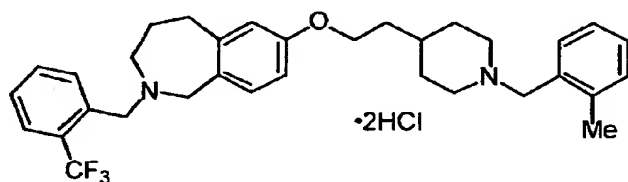
実験値: C, 75.33; H, 7.59; N, 10.05.

【0199】

実施例 58)

7-[2-[1-[(2-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 174】



参考例 41) で得た 2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$, フリー塩基) δ 1.15-1.85 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.03 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.42 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.96 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05-7.35 (5H, m), 7.48 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

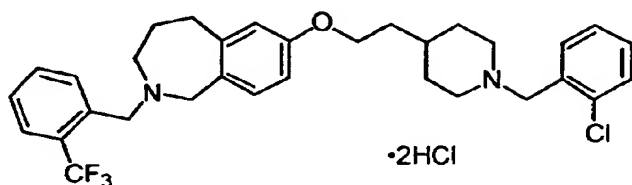
【0200】

実施例 59)

7-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-

[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 175】



参考例 41) で得た 2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

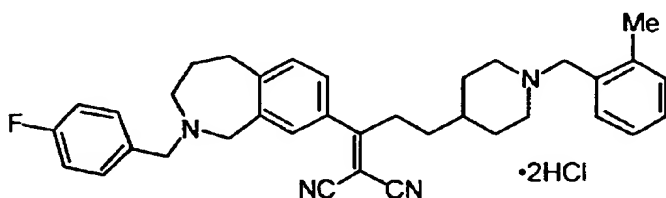
^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.85 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.04 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.98 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10-7.35 (4H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

【0201】

実施例 60)

2-[1-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-3-[1-[(2-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピリデン]マロノニトリル 2塩酸塩

【化 176】



3-[1-[(2-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 54) と同

様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

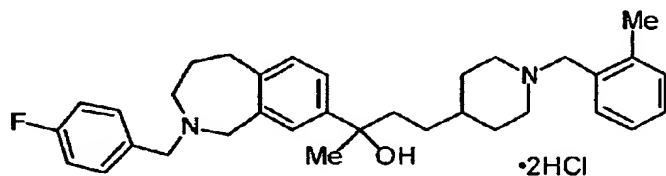
^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.05-1.40 (5H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.75-3.00 (6H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.40 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.90-7.30 (11H, m).

【0202】

実施例 61)

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[4-[1-[(2-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-2-ヒドロキシ-2-ブチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化177】



3-[1-[(2-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 51) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

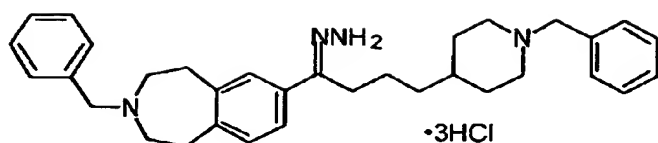
^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.05-1.35 (5H, m), 1.49 (3H, s), 1.50-2.00 (9H, m), 2.32 (3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.12 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.38 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.85-7.30 (11H, m).

【0203】

実施例 62)

4-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンヒドラゾン 3塩酸塩

【化 178】



4-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例53)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 211-215℃(dec.)の無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.10-1.70 (9H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.35-2.70 (6H, m), 2.75-3.00 (6H, m), 3.47 (2H, s), 3.63 (2H, s), 4.95-5.05 (2H \times 1/6, br), 5.25-5.40 (2H \times 5/6, br), 6.90-7.40 (13H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 60.22; H, 7.81; N, 8.51.

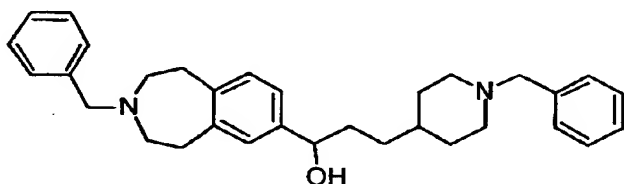
実験値: C, 60.23; H, 7.37; N, 8.46.

【0204】

実施例63)

3-(フェニルメチル)-7-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-ヒドロキシプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 179】



3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例7)-2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 112-113℃の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-2.00 (12H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.75-2.95 (6H, m), 3.47 (2H, s), 3.63 (2H, s), 4.56 (1H, t-like, $J = 6.4$ Hz), 7.05 (3H,

s), 7.20-7.40 (10H, m).

元素分析値 $C_{32}H_{40}N_2O$ として

計算値: C, 82.01; H, 8.60; N, 5.98.

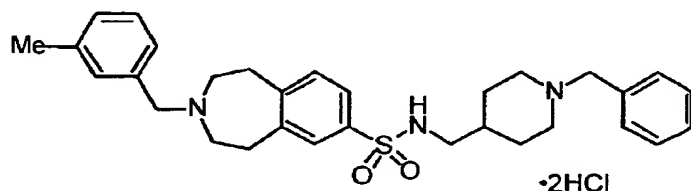
実験値: C, 82.18; H, 8.62; N, 5.91.

【0205】

実施例 64)

N-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-3-[(3-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド 2塩酸塩

【化180】



実施例 47) で得た N-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミドを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$, フリー塩基) δ 1.05-1.70 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.60-4.80 (1H, br), 7.05-7.35 (10H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

元素分析値 $C_{31}H_{39}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 61.17; H, 7.12; N, 6.90.

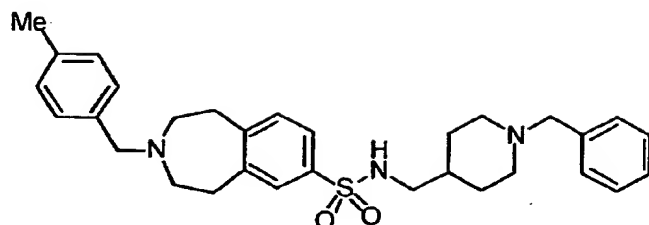
実験値: C, 61.52; H, 7.48; N, 7.15.

【0206】

実施例 65)

N-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-3-[(4-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド

【化 181】



実施例 47) で得た N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミドを用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.75 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-3.00 (8H, m), 3.46 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.40 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.10-7.35 (10H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 71.92; H, 7.59; N, 8.12.

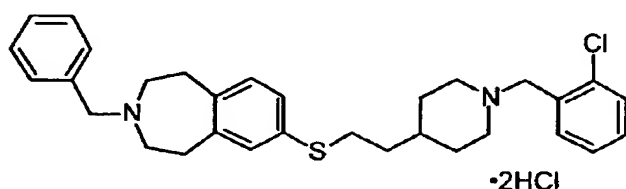
実験値: C, 71.51; H, 7.37; N, 8.47.

【0207】

実施例 66)

7-[[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 182】



参考例 23) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことに

より、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-1.75 (7H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-3.00 (8H, m), 3.59 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.95-7.50 (12H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.53; H, 7.00; N, 4.63.

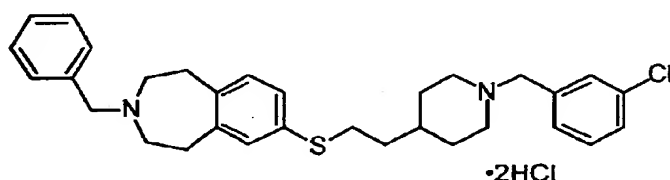
実験値: C, 61.66; H, 7.03; N, 4.69.

【0208】

実施例 67)

7-[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化183】



参考例 23) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 236°C (dec.) の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-1.75 (7H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.95 (8H, m), 3.43 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.95-7.40 (12H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 63.42; H, 6.87; N, 4.77.

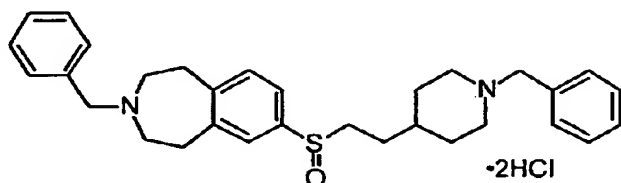
実験値: C, 63.84; H, 6.74; N, 5.02.

【0209】

実施例 68)

3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 184】



参考例 27) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-2.00 (9H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-2.95 (8H, m), 3.48 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (10H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 64.46; H, 7.33; N, 4.85.

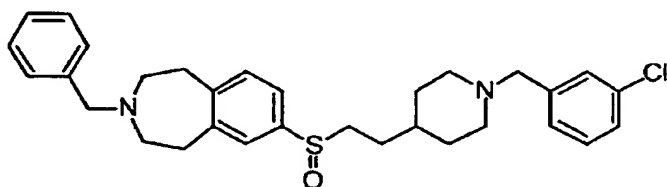
実験値: C, 64.18; H, 7.44; N, 4.95.

【0210】

実施例 69)

7-[[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 185】



参考例 27) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

ル) エチル] スルフィニル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

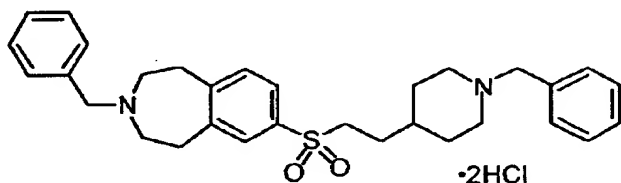
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15-1.75 (7H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.95 (8H, m), 3.45 (2H, s), 3.64 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (9H, m).

【0211】

実施例 70)

3-(フェニルメチル)-7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化186】



参考例 31) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.10-1.35 (2H, m), 1.45-1.75 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.45 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.20-7.40 (11H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 63.69; H, 7.07; N, 4.79.

実験値: C, 64.03; H, 6.98; N, 4.91.

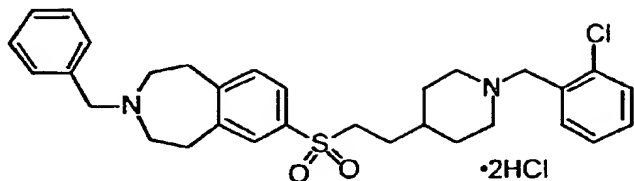
【0212】

実施例 71)

7-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ

ピン 2 塩酸塩

【化 187】



参考例 31) で得た 3- (フェニルメチル) -7- [[2- (4-ピペリジニル) エチル] スルホニル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.50-1.75 (5H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.56 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.10-7.45 (10H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.28; H, 6.58; N, 4.46.

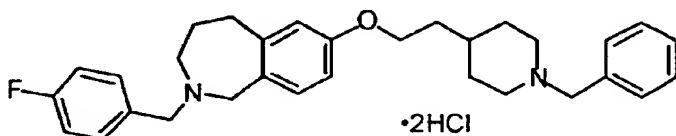
実験値: C, 59.24; H, 6.76; N, 4.43.

【0213】

実施例 72)

2- [(4-フルオロフェニル) メチル] -7- [2- [1- (フェニルメチル) -4-ピペリジニル] エトキシ] -2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 188】



参考例 40) で得た 2- [(4-フルオロフェニル) メチル] -7- [2- (4-ピペリジニル) エトキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98 (2H, t-like, $J = 8.8$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 65.03; H, 7.39; N, 4.89.

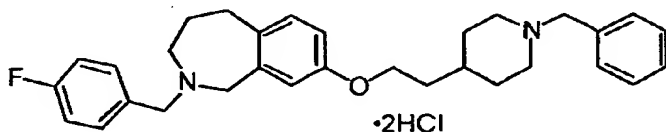
実験値: C, 65.20; H, 7.51; N, 4.80.

【0214】

実施例 73)

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化189】



参考例 39) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.35 (7H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 66.07; H, 7.33; N, 4.97.

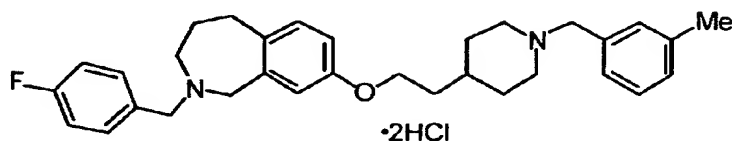
実験値: C, 66.25; H, 7.59; N, 4.84.

【0215】

実施例 74)

2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-[1-[(3-メチルフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化190】



参考例 39) で得た 2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.45 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.40 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 66.54; H, 7.50; N, 4.85.

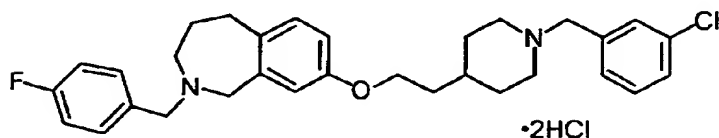
実験値: C, 66.93; H, 7.85; N, 4.82.

【0216】

実施例 75)

8-[2-[1-[(3-クロロフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化191】



参考例 39) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.45 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.15-7.35 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 63.21; H, 6.67; N, 4.76.

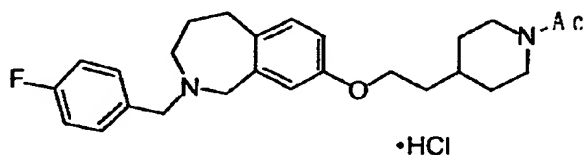
実験値: C, 63.02; H, 6.98; N, 4.56.

【0217】

実施例 76)

8-[2-(1-アセチル-4-ピペリジニル)エトキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩

【化 192】



参考例 39) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.65-1.90 (8H, m), 2.09 (3H, s), 2.45-2.65 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.70-3.90 (3H, m), 3.94 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 62.83; H, 7.71; N, 5.64.

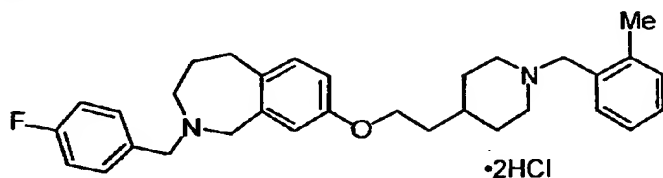
実験値: C, 63.03; H, 7.58; N, 5.24.

【0218】

実施例 77)

2-[(4-フルオロフェニル) メチル] -8-[2-[1-[(2-メチルフェニル) メチル] -4-ピペリジニル] エトキシ] -2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化193】



参考例 39) で得た 2-[(4-フルオロフェニル) メチル] -8-[2-[(4-ピペリジニル) エトキシ] -2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.43 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.30 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 66.54; H, 7.50; N, 4.85.

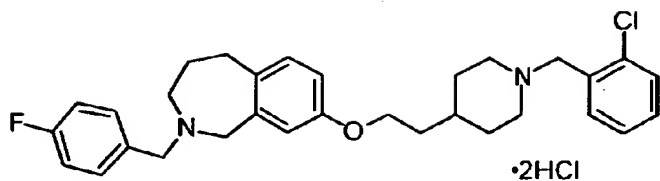
実験値: C, 66.57; H, 7.34; N, 4.61.

【0219】

実施例 78)

8-[2-[1-[(2-クロロフェニル) メチル] -4-ピペリジニル] エトキシ] -2-[(4-フルオロフェニル) メチル] -2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 194】



参考例 39) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 6.90-7.30 (7H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 62.26; H, 6.74; N, 4.68.

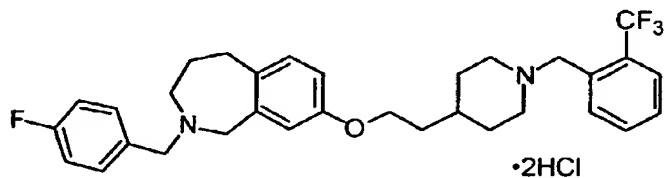
実験値: C, 62.16; H, 7.14; N, 4.53.

【0220】

実施例 79)

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-[1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 195】



参考例 39) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベン

ズアゼピン（フリー塩基体）を用いて、実施例 1）と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 60.86; H, 6.38; N, 4.44.

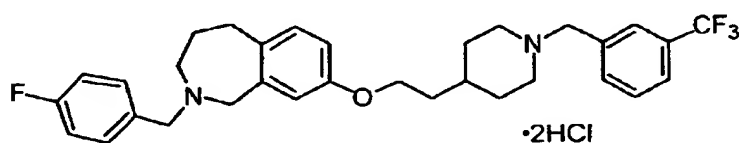
実験値: C, 60.57; H, 6.37; N, 4.31.

【0221】

実施例 80)

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-[1-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化196】



参考例 39) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン（フリー塩基体）を用いて、実施例 1）と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.35-7.60 (4H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 60.86; H, 6.38; N, 4.44.

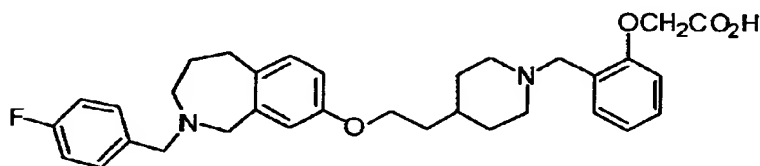
実験値：C, 61.05; H, 6.50; N, 4.20.

【0222】

実施例 8 1)

2-[[4-[2-[[2-[(4-フルオロフェニル) メチル] -2,3,4,5-テトラヒドロ
-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル] -1-ピペリジニル] メチル
] フェノキシ] 酢酸

【化 197】



参考例 3 9) で得た 2-[(4-フルオロフェニル) メチル] -8-[2-(4-
-ピペリジニル) エトキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベン
ズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) および参考例 2 1) と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.60-2.10 (9H, m), 2.50-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 4.8$ Hz), 3.20-3.45 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.85-4.00 (4H, m), 4.72 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 6.90-7.45 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 69.09; H, 7.38; N, 4.88.

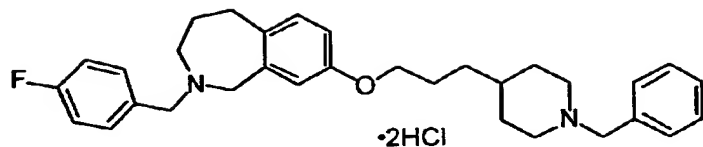
実験値：C, 68.82; H, 7.22; N, 4.68.

【0223】

実施例 8 2)

2-[(4-フルオロフェニル) メチル] -8-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピ
ペリジニル] プロボキシ] -2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2
塩酸塩

【化 198】



参考例 42) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.45 (4H, m), 1.60-2.10 (9H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.86 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (7H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 66.54; H, 7.50; N, 4.85.

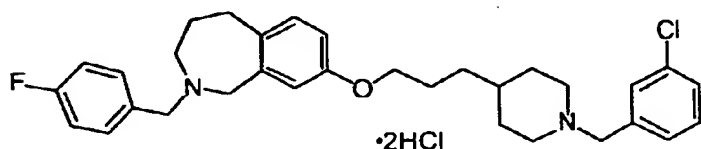
実験値: C, 66.56; H, 7.49; N, 4.78.

【0224】

実施例 83)

8-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 199】



参考例 42) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物

を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-1.45 (4H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.15-7.40 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClFN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 62.80; H, 6.92; N, 4.58.

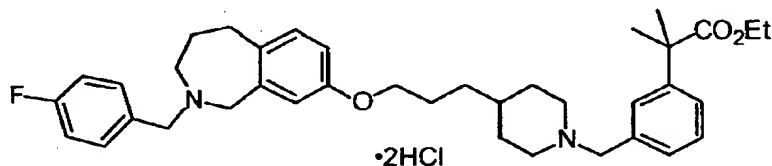
実験値: C, 62.94; H, 6.76; N, 4.33.

【0225】

実施例 84)

エチル 2-メチル-2-[3-[4-[2-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]フェニル]プロパノエート 2塩酸塩

【化200】



参考例 42) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-1.45 (4H, m), 1.17 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.57 (6H, s), 1.60-2.00 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.15-7.30 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 65.98; H, 7.72; N, 4.05.

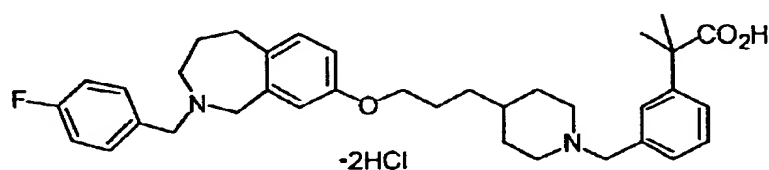
実験値：C, 66.05; H, 7.75; N, 3.97.

【0226】

実施例 85)

2-メチル-2-[3-[4-[3-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]フェニル]プロピオン酸 2塩酸塩

【化201】



実施例 84) で得たエチル 2-メチル-2-[3-[4-[2-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]フェニル]プロパノエートを用いて、参考例 21) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.10-2.30 (19H, m), 2.80-3.30 (6H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.70-4.20 (4H, m), 6.48 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 6.90-7.60 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 60.24; H, 7.72; N, 3.90.

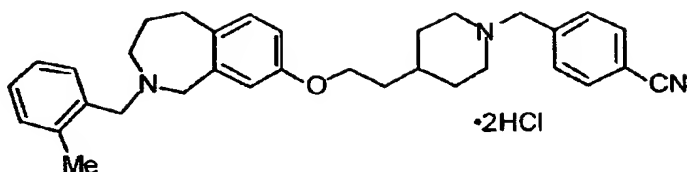
実験値：C, 60.22; H, 7.32; N, 3.63.

【0227】

実施例 86)

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化 202】



参考例 14) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

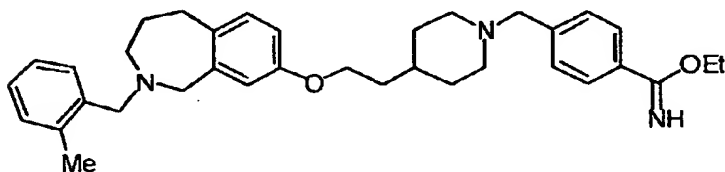
^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0228】

実施例 87)

エチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート

【化 203】



実施例 86) で得た 8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 56) -1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 103-104℃ の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 76.61; H, 8.45; N, 7.29.

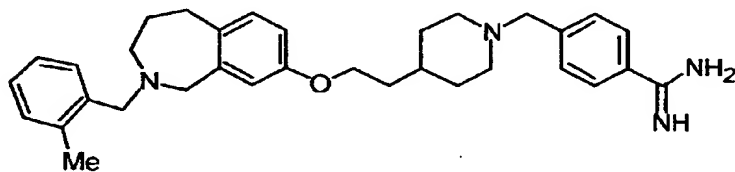
実験値: C, 76.72; H, 8.13; N, 7.61.

【0229】

実施例 88)

4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド

【化204】



実施例 87) で得たエチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとアンモニア (エタノール溶液) を用いて、実施例 56) -2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 107-108°C の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.60-4.40 (3H, br), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)

元素分析値 $C_{33}H_{42}N_4O \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 76.26; H, 8.34; N, 10.78.

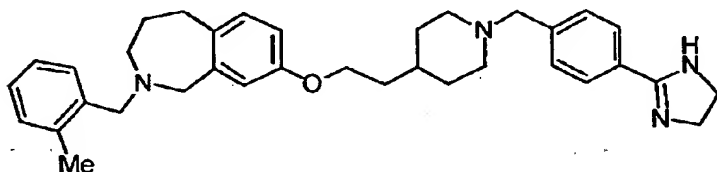
実験値: C, 76.39; H, 8.13; N, 10.80.

【0230】

実施例 89)

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化205】



実施例 87) で得たエチル 4-[[4-[2-[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとエチレンジアミンを用いて、実施例 56) -2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 150-151°C の無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $C_{35}H_{44}N_4O$ として

計算値: C, 78.32; H, 8.26; N, 10.44.

実験値: C, 78.30; H, 8.12; N, 10.45.

【0231】

実験例 1 マウス由来前脂肪細胞株 (3T3-L1) を用いた脂肪細胞内での cAM

P濃度上昇作用の測定

上記化合物 (I) の脂肪細胞内での cAMP 濃度上昇作用をマウス由来前脂肪細胞株 (3T3-L1) を用いて検討した。すなわち、3T3-L1細胞を96ウェルマイクロタイタープレートに播種し (10,000細胞/ウェル)、コンフルエントになるまで5~6日間培養した。コンフルエントに達してから72時間培養した後に、上記化合物 (I) (10^{-6}M , 10^{-7}M , 10^{-8}M , および 10^{-9}M) を添加し、37℃にて40分間静置した (100 μl /ウェル)。細胞を4℃のリン酸緩衝液で3回洗浄後、0.1N塩酸を加え、95℃にて10分間煮沸した。各ウェルから25 μl を採取し、サイクリックエーエムピー・エンザイム・イムノアッセイ・キット (ケイマンケミカルカンパニー社製, USA) 付属のアッセイ緩衝液75 μl に溶解し、そのうちの50 μl をサンプルとして上記キットを用いて定量した。すなわち、抗ウサギ IgGマウス抗体固相化96ウェルマイクロタイタープレートに、上記のサンプル (50 μl)、上記キット付属のサイクリックエーエムピー・トレーサー (50 μl) および上記キット付属のサイクリックエーエムピー・ウサギ抗体 (50 μl) を添加し、室温にて18時間静置した。各ウェルを吸引した後、洗浄液で4回洗浄 (400 μl /ウェル) した。次に、各ウェルにキット付属の発色試薬を200 μl 添加し、室温で振盪しながら60分間インキュベートした。反応終了後、波長405 nmで吸光度を測定することにより cAMP 量を定量した。

被検化合物を 10^{-6}M , 10^{-7}M , 10^{-8}M , および 10^{-9}M 添加したときの、各濃度における cAMP 量を表1に示す。数値は4回の実験の平均値である。また、コントロール実験 (被検化合物無添加) における cAMP 濃度値に対する有意差検定を公知のANOVA法で行った。

(* $p < 0.05$ vs control)

【表 1】

脂肪細胞内 cAMP 濃度 (pmol/ml)

化合物番号 (実施例番号)	化合物濃度				コントロール
	$10^{-6}M$	$10^{-7}M$	$10^{-8}M$	$10^{-9}M$	
6	46.7*	16.9*	13.7*	8.2*	2.7
7	27.8*	5.5*	2.7*	1.8	1.0
8	43.0*	11.1*	9.1	8.5	5.6
12	260.5*	45.0*	8.7*	3.9	1.5

表 1 より、本発明化合物 (I) またはその塩は、優れた脂肪細胞内 cAMP 濃度の上昇作用を有することが分かる。

【0232】

製剤例 1

(1) 7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩 (実施例 6 の化合物)

1 g

(2) 乳糖

197 g

(3) トウモロコシ澱粉

50 g

(4) ステアリン酸マグネシウム

2 g

1 g の上記 (1), 197 g の上記 (2) および 20 g のトウモロコシ澱粉を混和し、15 g のトウモロコシ澱粉と 25 ml の水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに 15 g のトウモロコシ澱粉と 2 g の上記 (4) を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤 1 錠当たり上記 (1) を 0.5 mg 含有する直径 3 mm の錠剤 2000 個を製造した。

【0233】

製剤例 2

(1) 7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩 (実施例 6 の化合物)

2 g

- | | |
|------------------|-------|
| (2) 乳糖 | 197 g |
| (3) トウモロコシ澱粉 | 50 g |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 2 g |

2 g の上記 (1), 197 g の上記 (2) および 20 g のトウモロコシ澱粉を混和し、15 g のトウモロコシ澱粉と 25 ml の水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに 15 g のトウモロコシ澱粉と 2 g の上記 (4) を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤 1 錠当たり上記 (1) を 1.0 mg 含有する直径 3 mm の錠剤 2000 個を製造した。

【0234】

製剤例 3

(1) 7- [2- [1- (フェニルメチル) -4-ピペリジニル] エトキシ] -3- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩 (実施例番号 6 の化合物)

- | | |
|------------------|-------|
| | 25 g |
| (2) 乳糖 | 80 g |
| (3) トウモロコシ澱粉 | 42 g |
| (4) タルク粉末 | 3 g |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 0.5 g |

25 g の上記 (1)、80 g の上記 (2) および 21 g のトウモロコシ澱粉を混和し、10 g のトウモロコシ澱粉と 9 ml の水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに 11 g のトウモロコシ澱粉と 3 g の上記 (4) および 0.5 g の上記 (5) を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤 1 錠当たり上記 (1) を 25 mg 含有する直径 3 mm の錠剤 1000 個を製造した。

【0235】

製剤例 4

(1) 7- [2- [1- (フェニルメチル) -4-ピペリジニル] エトキシ] -3- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩 (実施例番号 6 の化合物)

5.0 mg

- | | |
|------------------|---------|
| (2) 乳糖 | 60.0 mg |
| (3) トウモロコシ澱粉 | 35.0 mg |
| (4) ゼラチン | 3.0 mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0 mg |

5.0 mg の上記 (1)、60 mg の上記 (2) および 35 mg の上記 (3) の混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥した後、再び篩過した。得られた顆粒を 2.0 mg の上記 (5) と混合し、圧縮した。得られた中心錠を蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

【0236】

【発明の効果】

本発明の化合物 (I) またはその塩は、脂肪分解促進作用、熱産生促進作用、体重減少作用 (より厳密には、体脂肪率低下作用) および体重増加抑制作用を有しており、肥満および肥満に基づく疾患の新しい予防・治療剤を提供する。

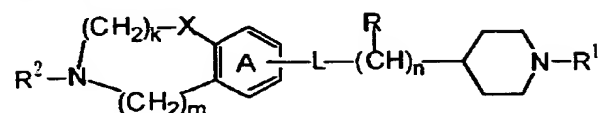
【書類名】要約書

【要約】

【課題】効果、安全性に優れた肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療剤を提供する。

【解決手段】式

【化 1】



[式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環、-L-は-O-、-NR^{3a}-、-S-、-SO-、-SO₂-等、nは1-6、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基等、R²は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、Xは結合手、O、S、SO、SO₂等、k、mは0-5、1 < k + m < 5。] で表される化合物またはその塩は熱産生促進作用を有する。

【選択図】なし。

【書類名】
【訂正書類】

職権訂正データ
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000002934

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【氏名又は名称】

武田薬品工業株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100073955

【住所又は居所】

大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社大阪工場内

【氏名又は名称】

朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】

100110456

【住所又は居所】

大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号

武田薬品工業株式会社 大阪工場内

【氏名又は名称】

内山 務

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社